

**Das Verhalten der c-AMP-Konzentration
im Plasma von Patienten mit zerebralen
Hypoxidosen und Kranken mit
zerebralen Anfällen**

Vorgelegt

von

Roman Jasinski

aus

Landeshut / Schlesien

*Diss. Erlangen
1984*

1984 № 239



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Neurologischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Komm. Direktor: Prof. Dr. H. Daun

Das Verhalten der c-AMP-Konzentration
im Plasma von Patienten mit zerebra-
len Hypoxidosen und Kranken mit
zerebralen Anfällen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Roman Jasinski
aus Landeshut/Schlesien

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf

Referent: Prof. Dr. H. Daun

Tag der mündlichen Prüfung: 21.05.1984

Gliederung

=====

1. Einleitung
2. Bedeutung des Adenosin-3'-5'-monophosphat im menschlichen Organismus
3. Methodik
 - 3.1 Kollektivbeschreibung
 - 3.1.1 Normalkollektiv
 - 3.1.2 Patienten mit zerebralen Anfallsleiden
 - 3.1.3 Patienten mit einer akuten zerebralen Hypoxidose
 - 3.1.4 Patienten mit länger zurückliegenden zerebralen Hypoxidosen
 - 3.1.5 Patienten mit verschiedenen neurologischen Erkrankungen
 - 3.2 Bestimmung des c-AMP im Plasma
 - 3.2.1 Probengewinnung und Versuchsaufbau
 - 3.2.2 Prinzip
 - 3.2.3 Reagenzien und Geräte
 - 3.2.4 Arbeitsvorschrift
 - 3.2.5 Eichung
 - 3.2.6 Richtigkeit der Methode
 - 3.2.7 Praktikabilität
 - 3.3 Beschreibung des Kurztestes zur Erfassung von Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistung
 - 3.3.1 Subtest I
 - 3.3.2 Subtest II
 - 3.3.3 Subtest III, IV, V
 - 3.3.4 Subtest VI
 - 3.3.5 Subtest VII, VIII, IX
 - 3.3.6 Beschreibung des MWT-B

- 4. Ergebnisse
 - 4.1 Neurologische Befunde
 - 4.1.1 Patienten mit zerebralen Anfallsleiden
 - 4.1.2 Kranke mit akuten zerebralen Hypoxidosen
 - 4.1.3 Patienten mit zurückliegenden zerebralen Hypoxidosen
 - 4.2 Biochemische Ergebnisse
 - 4.2.1 Normalkollektiv
 - 4.2.2 Kranke mit zerebralen Anfallsleiden
 - 4.2.3 Patienten mit akuten zerebralen Hypoxidosen
 - 4.2.4 Patienten mit zurückliegenden zerebralen Hypoxidosen
 - 4.2.5 Ergebnisse von Patienten mit verschiedenen neuropsychiatrischen Erkrankungen
 - 4.3 Ergebnisse der psychopathometrischen Tests
 - 4.3.1 Patienten mit zerebralen Anfallsleiden
 - 4.3.2 Patienten mit akuten zerebralen Hypoxidosen
- 5. Diskussion
 - 5.1 Diskussion der biochemischen Ergebnisse
 - 5.1.1 Gegenüberstellung der Ausgangswerte
 - 5.1.2 Diskussion der Verlaufsbeobachtungen
 - 5.2 Diskussion der neuropsychiatrischen Befunde zu Beginn und Ende des Untersuchungszeitraums. Vergleich mit c-AMP-Konzentrationsveränderungen im gleichen Zeitraum.
- 6. Zusammenfassung

1. Einleitung

Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit waren zwei Veröffentlichungen von V.V.Myllylä u. Mitarbeiter (16 -1975-) und K.M.A. Welch u. Mitarbeiter (24 -1975-). Beide Arbeitsgruppen untersuchten das Verhalten der c-AMP-Konzentration bei neurologischen Krankheiten.

Myllylä u. Mitarbeiter (16) nahmen 1975 bei Patienten mit zerebralen Anfallsleiden oder mit einem zentralen Hirnschaden c-AMP-Messungen im Liquor vor.

Patienten mit einem zerebralen Anfallsleiden wiesen eine signifikante Erhöhung des c-AMP-Spiegels unmittelbar nach einem Anfall auf.

Nach Tagen normalisierten sich die Werte wieder. Ferner zeigte sich, daß bei Patienten mit einem akuten zerebralen Gefäßprozess die c-AMP-Konzentration im Liquor höher war, als bei Kranken, bei denen der Prozess schon länger zurücklag.

K.M.A. Welch u. Mitarbeiter (24) untersuchten 1975 den c-AMP-Plasmaspiegel bei Patienten mit einer akuten zerebralen Hypoxidose. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß die c-AMP-Konzentration im Plasma nach einem akuten zerebralen Prozess anstieg und daß sich diese Erhöhung nach 14 Tagen zurückbildete. Ausgehend von diesen Ergebnissen sollte bei der vorliegenden Arbeit geprüft werden:

1. Das Verhalten der c-AMP-Konzentration im Plasma von Patienten mit einem zerebralen Anfallsleiden über einen definierten Zeitraum nach einem Anfall.

2. Die Veränderung des c-AMP-Spiegels im Plasma bei Patienten mit einer akuten zerebralen Hypoxidose in einem Untersuchungszeitraum von 14 Tagen.

Zusätzlich wurden bei beiden Kollektiven zu Beginn und am Ende der biochemischen Untersuchungen ein Syndromtest (3, 4, 5, 6) und ein MWT-B (11 -1978-, 12 -1977-) zur Erfassung einer Funktionspsychose (25 -1974-, 26 -1977-, 27 -1978-) durchgeführt. Die Patientenkollektive werden einem Vergleichskollektiv und zwei Normalkollektiven gegenübergestellt.

3. Besteht eine Korrelation zwischen den Veränderungen des c-AMP-Spiegels und den psychopathometrischen und neurologischen Befunden?

2. Bedeutung des Adenosin-3'-5'-monophosphat im menschlichen Organismus.

C-AMP nimmt im menschlichen Stoffwechsel eine zentrale Stellung ein. So fungiert es z.B. als Überträger der meisten Hormonwirkungen. Man nennt diese Funktion "second messenger". Die Hormone wandern vom Ort ihrer Entstehung via Blut zum Erfolgsorgan und bewirken dort eine Konzentrationsänderung des "zweiten Boten", also des c-AMP (29). Sie dringen dabei nicht selbst in die Zelle ein, sondern vermitteln ihre Wirkung durch eine Aktivierung des Adenylat-cyclase-systems in der Zellmembran. Dies geschieht durch eine Änderung der c-AMP-Konzentration.

Dabei wirkt c-AMP an den verschiedensten Erfolgsorganen durch verschieden hohe Konzentrationen, die für jeweils ein Enzym spezifisch sind.

So werden durch ein Hormon verschiedene Reaktionsmechanismen beeinflusst, aber auch verschiedene Hormone können über c-AMP auf ein und dasselbe System gleichartig und entgegengesetzt einwirken. Man kann die Funktion des c-AMP mit der eines Relais vergleichen.

Beispiele für eine Regelung des Stoffwechsels durch c-AMP stellen die Glykogensynthese in der Leber, die Lipolyse im Fettgewebe, die Insulinsynthese im Pankreas dar.

In der Niere wird die Permeabilität der Glomeruli und im Magen die Säuresekretion erhöht.

Die Bildung der c-AMP erfolgt intrazellulär. Nur ein Teil tritt in den Extrazellulärraum über. Quantitative Bestimmungen sind am leichtesten im intravasalen Raum, im Urin, im Speichel und im Liquor durchführbar, wobei im Urin die höchsten c-AMP-Konzentrationen gemessen wurden (21).

In der Niere wird c-AMP glomerulär zur Hälfte filtriert, zur anderen Hälfte sezerniert. Die Konzentration von c-AMP kann im Serum durch dort vorhandene Phosphodiesterasen verringert, durch das Adenylat-cyclase-System jedoch erhöht werden. Ein Konzentrationsanstieg ist auch durch Phosphodiesterasenhemmer, wie Theophyllin, Papaverin und Furosemid möglich (21).

Weitere Funktionen des c-AMP, seine Wechselwirkungen mit anderen Produkten des menschlichen Stoffwechsels, besonders des Hirnstoffwechsels, sind bei Skolnick und J.W.Daly (22), bei Sulser und Ventulani (23), sowie bei B.Müller-Orlinghausen und U.Schwabe (13) zu finden.

Die Angriffspunkte des c-AMP sind in Abb. 1 dargestellt.

(nach Sutherland)

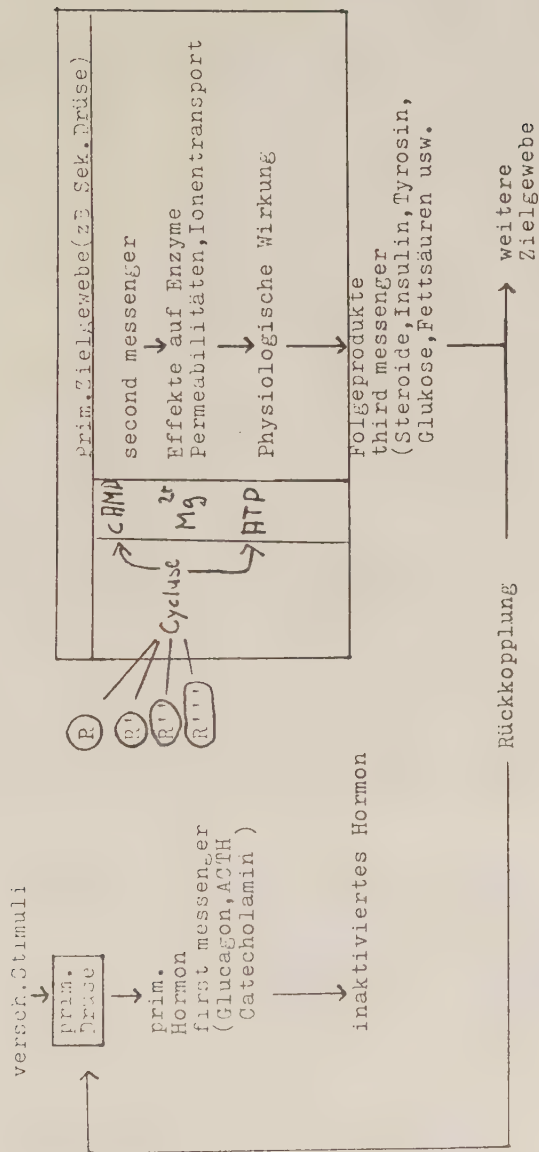


Abb. 1: Darstellung der Angriffspunkte des c-AMP im menschlichen Stoffwechsel

3. Methodik

3.1 Kollektivbeschreibung

3.1.1 Normalkollektiv

C-AMP-Bestimmung im Serum und im Urin erfolgten bei 6 Männern zwischen 19 und 62 Jahren und 13 Frauen zwischen 24 und 58 Jahren ohne neuro-psychiatrische Auffälligkeiten. Das mittlere Alter lag bei den Männern bei 31 Jahren, bei den Frauen bei 41 Jahren.

3.1.2 Patienten mit zerebralen Anfallsleiden.

Das Kollektiv besteht aus 7 Frauen mit einem mittleren Alter von 40 Jahren (Tab. 1) und 8 Männern mit einem Durchschnittsalter von 29 Jahren (Tab. 1). Das Alter lag bei den Frauen zwischen 23 und 64, bei den Männern zwischen 15 und 53 Jahren. Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs betrug 34 Jahre. Die Patienten waren unmittelbar nach einem zerebralen Krampfanfall stationär in der Universitätsnervenklinik Erlangen aufgenommen worden.

Die c-AMP-Werte dieser Patienten wurden über einen Zeitraum von 6-7 Tage ermittelt.

3.1.3 Patienten mit einer akuten zerebralen Hypoxidose.

Dieses Kollektiv setzt sich aus 8 Patienten der medizinischen Universitätsklinik Erlangen und aus 7 Patienten der Universitätsnervenklinik Erlangen zusammen.

7 Frauen waren zwischen 56 und 85 Jahre alt und 8 Männer zwischen 54 und 80 Jahre (siehe Tab. 1). Das mittlere Alter betrug bei den Frauen 70 Jahre, bei den Männern 65 Jahre. Bei diesen Patienten wurde der c-AMP-Plasmapwert über 14 Tage in bestimmten Zeitintervallen untersucht.

3.1.4 Patienten mit länger zurückliegenden zerebralen Hypoxidosen.

Das Kollektiv gliedert sich auf in 8 Männer in einem Alter von 41 Jahren bis 71 Jahren und 2 Frauen im Alter von 36 und 64 Jahren (siehe Tab. 1). Das Durchschnittsalter des Kollektivs betrug 57 Jahre.

3.1.5 Patienten mit verschiedenen neuropsychiatrischen Erkrankungen.

Es handelt sich um 16 Frauen zwischen 17 und 69 Jahren und um 11 Männer zwischen 25 und 67 Jahren. Die Personen waren ausschließlich Patienten der Universitätsnervenklinik Erlangen.

Das Durchschnittsalter der Frauen lag bei 38 Jahren, bei den Männern bei 52 Jahren.

Bei den Patienten wurde die c-AMP-Konzentration im Liquor und im Serum gemessen.

Tabelle 1:

Nähere Beschreibung der Einzelkollektive

1. Übersicht über die Patienten mit zerebralen Anfallsleiden

Nummer	Geschlecht	Alter	Diagnose
1	weiblich	24	Residualepilepsie nach früh-kindlichem Hirnschaden
2	männlich	33	posttraumatische Epilepsie
3	weiblich	36	hirnorganisches zerebrales Anfallsleiden
4	männlich	17	symptomatisches zerebrales Anfallsleiden
5	männlich	36	zerebrales Anfallsleiden
6	weiblich	23	hirnorganisches zerebrales Anfallsleiden
7	weiblich	33	zerebrales Anfallsleiden bei frühkindlichem Hirnschaden
8	weiblich	54	zerebrales Anfallsleiden vom psychomotorischen Typ
9	männlich	53	zerebrales Anfallsleiden
10	weiblich	30	Residualepilepsie bei früh-kindlichem Hirnschaden
11	männlich	17	zerebrales Anfallsleiden
12	weiblich	64	hirnorganisches zerebrales Anfallsleiden
13	männlich	36	symptomatisches zerebrales Anfallsleiden
14	männlich	26	symptomatisches zerebrales Anfallsleiden
15	männlich	15	Residualepilepsie bei früh-kindlichem Hirnschaden

abelle 1 (Fortsetzung):

. Aufschlüsselung der Kranken mit zerebralen Hypoxidosen (akut)

Nummer	Geschlecht	Alter	Diagnose
16	männlich	66	Zustand nach hypoxisch bedingter Bewußtseinstrübung
17	weiblich	68	zerebrale Hypoxidose links
18	weiblich	70	zerebrale Hypoxidose links
19	weiblich	74	diffuse zerebrale Hypoxidose
20	männlich	60	zerebrale Hypoxidose rechts
21	weiblich	56	diffuse zerebrale Hypoxidose
22	männlich	54	zerebrale Hypoxidose links bei Verschuß der A. cerebri media links
23	weiblich	76	diffuse zerebrale Hypoxidose
24	weiblich	56	zerebrale Hypoxidose bei Basilarisinsuffizienz
25	männlich	70	zerebrale Hypoxidose bei Verschuß der A. cerebri media links
26	männlich	57	zerebrale Hypoxidose links
27	weiblich	85	diffuse zerebrale Hypoxidose
28	männlich	55	zerebrale Hypoxidose bei Verschuß der A. cerebri media links
29	männlich	68	diffuse zerebrale Hypoxidose
30	männlich	64	zerebrale Hypoxidose rechts

Tabelle 1 (Fortsetzung)

3. Zerebrale Hypoxidosen (nicht mehr akut)

Nummer	Geschlecht	Alter	Diagnose
31	männlich	65	zerebrale Hypoxidose links
32	männlich	61	diffuse zerebrale Hypoxidose
33	männlich	60	zerebrale Hypoxidose
34	männlich	71	zerebrale Hypoxidose links
35	männlich	61	zerebrale Hypoxidose links
36	weiblich	64	zerebrale Hypoxidose links
37	weiblich	69	zerebrale Hypoxidose rechts
38	männlich	36	diffuse zerebrale Hypoxidose
39	männlich	41	zerebrale Hypoxidose rechts

4. Neurologisches Kollektiv

60	männlich	63	Lues cerebrospinalis
61	männlich	67	vasculäre Myopathie
62	weiblich	49	Encephalomyelitis
63	männlich	54	raumfordernder Prozess, Glioblastom
64	männlich	57	neurale Muskelatrophie
65	weiblich	58	zyklothyme Depression
66	männlich	52	Anfallsleiden
67	männlich	52	Alkoholdelir
68	weiblich	28	Anfallsleiden
69	weiblich	17	Meningitis
70	weiblich	52	zyklothyme Depression

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nummer	Geschlecht	Alter	Diagnose
71	weiblich	43	Myogelosen
72	weiblich	24	Encephalomyelitis
73	weiblich	17	Anfallsleiden
74	weiblich	48	Dämmerzustand
75	männlich	47	Encephalomyelitis
76	weiblich	35	L5-Syndrom
77	männlich	40	Myopathie
78	männlich	33	Encephalomyelitis
79	weiblich	25	paranoide Schizophrenie
80	weiblich	23	Lues latens
81	männlich	55	Syringomyelie
82	weiblich	40	Encephalomyelitis
83	weiblich	67	zerebrale Hypoxidose
84	männlich	67	zerebrale Hypoxidose
85	weiblich	69	Discusprolaps
86	weiblich	25	Encephalomyelitis

Die Nummern 40 bis 59 stellte das Normalkollektiv.

Es handelte sich dabei um Patienten, die im Institut für Arbeitsmedizin untersucht wurden und bei denen bei dieser Gelegenheit eine einmalige Blutuntersuchung vorgenommen wurde.

3.2 Bestimmung des c-AMP im Plasma

3.2.1 Probengewinnung und Versuchsaufbau

Den Patienten wurde unter sterilen Kautelen eine Blutprobe von 10 ml Venenblut morgens zwischen 8 und 9 Uhr entnommen. Bei den Patienten mit verschiedenen neurologischen Krankheiten erhielten wir zusätzlich 5 ml Liquor. Das Blut wurde mit 0,2 ml Heparinlösung vermischt. Blut- und Liquorproben wurden zusätzlich mit einer Spatelspitze Theophyllin versetzt. Theophyllin ist ein Phosphodiesterasenhemmer, durch dessen Zusatz die Spaltung des im Blut und Liquor befindlichen c-AMP verhindert wird. Beim Normalkollektiv und bei den Patienten mit verschiedenen neuropsychiatrischen Erkrankungen wurden die Proben nur einmal abgenommen. Bei Kranken mit einem akuten zerebralen Anfallsleiden erfolgte die Entnahme am 1., 4. und am 7. Tag nach einem Anfall. Probanden mit einer akuten zerebralen Hypoxidose wurden zusätzlich am 10. und am 13. Tag zur Blutprobe herangezogen.

3.2.2 Prinzip

Zur quantitativen Bestimmung des c-AMP im Plasma verwendeten wir die radiochemische Methode der kompetitiven Proteinbildung. Nach einer Eiweißfällung werden die Proben lyophilisiert und in eine definierte Puffermenge aufgenommen. Die Bestimmung erfolgt nach einer von Gilman (9) ange-

gegebenen Methode. Hierbei wird die c-AMP-haltige Probe mit Tritium markiertem c-AMP und c-AMP-bindendem Protein versetzt. Es bildet sich ein c-AMP-Proteinkomplex, wobei markiertes und nicht markiertes c-AMP um die Bindungsstellen am Protein konkurrieren. Die in diesem Komplex enthaltene Radioaktivität ist umgekehrt proportional zur ursprünglich in der Probe vorhandenen c-AMP-Menge. Bei Filtration über feinporige Filter wird nur der hochmolekulare c-AMP-Protein-Komplex zurückgehalten. Die Filter werden in 2-(Methoxy)-Äthanol aufgelöst und ihre Aktivität am Szintillationszähler gemessen.

3.2.3 Reagenzien und Geräte

Kühlzentrifuge "Heraeus Christ Manifuge"

Szintillationszähler "Beckmann LS 250 Liquid Szintillation System"

Apparatur zur Gefriertrocknung

Schüttelmaschine

Absaugvorrichtung für Milliporefilter

Celluloseesterfilter HAWP 25 der Fa. Millipore Cosp. Bedford, Mass. U.S.A.

Heparin "Vetren Roche"

Äthanol abs. p.A. (C_2H_5OH) MERCK Art. 972

Toluol, Lösungsmittel für Szintillationsmessungen (C_7H_8) MERCK Art. 8317

Äthylenglycolmonomethyläther $\bar{x}$ = 2-(Methoxy)-äthanol ($C_3H_8O_2$) MERCK Art. 859

2,5-Diphenyloxazol (PPO) für Szintillationsmessungen
(C₁₅H₁₁CO) MERCK Art. 2946

Radioisotopen-Verdünnungstest mit A-3:5-MP-bindendem
Protein der Fa. BOEHRINGER Mannheim, Best. Nr. 15289
Elektroföhn BRAUN "ABC"

Aktivkohle MERCK 2411

3.2.4 Arbeitsvorschrift

Die Probenvorbereitung bis zur Gefriertrocknung erfolgt im wesentlichen nach den Angaben von Schneider und Jutzler (20). Die entnommenen Blutproben werden bei 4°C über 5 Minuten bei ca. 600 g zentrifugiert und das Plasma abgehoben. Alle weiteren Arbeiten erfolgen im Eisbad. Man pipettiert nun 1 ml Plasma oder Liquor in Polyäthylenröhrchen ab. Nach Zugabe von 2 ml absolutem Alkohol und fünfminütiger Inkubation wird 10 Minuten bei 4°C mit ca. 4.600 g zentrifugiert. Man hebt den Überstand in ein Röhrchen ab. Das Sediment wird erneut mit 1 ml Äthanol/H₂O (2:1 vol/vol) eluiert. Die beiden Überstände werden vereinigt, das Sediment verworfen. Die gewonnenen Proben können bis zur Gefriertrocknung längere Zeit bei -20°C aufbewahrt werden. Vor der Lyophilisation werden die Probenröhrchen in flüssige Luft getaucht. Das Untersuchungsmaterial wird dann in der Gefriertrocknungsanlage 48 h gegen eine Kühlschlange bei ca. 0°C getrocknet. Die Proben müssen vor Licht-

einwirkung geschützt werden. Die getrockneten Proben nimmt man unter gründlichem Schwenken in 0,5 ml Na-Acetat-Puffer pH 4 auf. Nach Zentrifugation über 30 Minuten bei 4°C mit 4.600 g hebt man die Überstände in Polyäthylenröhrchen ab. Der Reaktionsansatz wird wieder im Eisbad zusammengestellt. Man pipettiert die Probenlösung und die Reagenzien der Testpackung nach folgendem Schema in Kunststoffröhrchen:

0,2 M Acetatpuffer pH 4	50 / μ l
Probenlösung	100 / μ l
40 nM ^3H -3'-5'-AMP (ca. 25/Ci/mMol)	20 / μ l
Wasser	10 / μ l
gut mischen	
c-AMP-bindendes Protein	20 / μ l

Die Pipettenspitze ist nach Proteinzugabe 2 - 3 mal mit dem Testgemisch nachzuspülen. Alle Ansätze werden schließlich durch vorsichtiges Schwenken vermischt, wobei eine Schaumbildung zu vermeiden ist. Man läßt die Proben 100 Minuten bei 4°C stehen. Nach dieser Inkubation gibt man je 1 ml 20 mM K-Phosphat-Puffer pH 6 zu. Nun filtriert man die Lösung über Miliporefilter, die vorher mit Pufferlösung angefeuchtet werden, ab. Danach wird mit ca. 10 ml Puffer nachgewaschen und gründlich abgesaugt. Die Filter werden dann mit einer Pinzette in den

Hals der Plastik-Szintillationsröhrchen gesteckt und mit einem Föhn vollständig getrocknet. Dann drückt man die Filter auf den Boden der Gefäße und löst sie in 1 ml 2-(Methoxy)-Äthanol. Zu jeder Probe werden 10 ml Szintillationslösung gegeben. Die Gefäße werden mit Schraubdeckeln verschlossen und geschüttelt. Es ist darauf zu achten, daß keine Flüssigkeit zum Deckel des Gefäßes gelangt. Die Proben werden im Szintillationszähler 30 Minuten bei 8°C temperiert und 20 Minuten gezählt, wobei ein Zählfehler von 2 % erreicht wird.

3.2.5 Eichung

Zur quantitativen Bestimmung der c-AMP-Konzentration im Plasma wurde von uns für jeden Testkit eine Eichkurve erstellt. Von Testkit zu Testkit zeigte sich für die verschiedenen Standards ein mittlerer Variationskoeffizient von 21,3 %.

Im Gegensatz zu der Originalmethode von Gilman und den Angaben der Böhringer Testpackung versetzten wir c-AMP-freies Plasma mit definierten Mengen selbst angesetzter c-AMP-Standardlösungen und arbeiteten sie analog der Vorschrift auf. Das in üblicher Weise gewonnene Plasma wurde zunächst mit Aktivkohle versetzt (ca. 1g/10ml Plasma), 10 Minuten lang geschüttelt und 10 Mi-

nuten lang bei 4°C und 4.600 g zentrifugiert.
Zu je 1 ml des Überstandes pipettierten wir
5, 10, 25, 50 und 62,5 pMol einer wässrigen
c-AMP-Standardlösung, was 1, 2, 5, 10 und
12,5 pMol Analysenansatz entspricht.

Neben diesen Standardlösungen ist zusätzlich
die Messung eines Leerwertes und eines Null-
standards notwendig. Diesen beiden c-AMP-
freien Ansätzen wird kein c-AMP zugegeben.

Bei der Aufarbeitung verfährt man nach folgen-

dem Pipettierplan:

	LW	NS
0,2 M Acetatpuffer pH 4	50 μ l	50 μ l
Eichansatz	100 μ l	100 μ l
40 nM 3 H-A-3:5-MP (ca. 25 Ci/mMol)	20 μ l	20 μ l
Wasser	10 μ l	10 μ l

gut mischen

c-AMP-bindendes Protein	-	20 μ l
-------------------------	---	------------

Mit Hilfe der vom Zähler gemessenen CpM-Werte
wurde nach folgendem Schema eine Eichkurve
erstellt:

II = 10 pMol/100 μ l

III = 40 pMol/100 μ l

1 pMol/Ansatz =	5	pMol/ml	:	50 μ l	II
2 pMol/Ansatz =	10	pMol/ml	:	100 μ l	II
5 pMol/Ansatz =	25	pMol/ml	:	250 μ l	II
10 pMol/Ansatz =	50	pMol/ml	:	100 μ l	III
				100 μ l	II

$$\begin{array}{rclcl} 12,5 \text{ pMol/Ansatz} & = & 62,5 \text{ pMol/ml} & : & 125 \text{ } \mu\text{l II} \\ & & & & 100 \text{ } \mu\text{l III} \\ 15 \text{ pMol/Ansatz} & = & 75 \text{ pMol/ml} & : & 150 \text{ } \mu\text{l II} \\ & & & & 150 \text{ } \mu\text{l III} \end{array}$$

I sei der Cmp-Mittelwert (Doppelbestimmung)

$$I_o = I_{\text{Nullstandard}} - I_{\text{Leerwert}}$$

$$I_x = I_{\text{Standard}} - I_{\text{Leerwert}} \text{ bzw. } I_{\text{Probe}} - I_{\text{Leerwert}}$$

Die I_o/I_x -Werte der Standards wurden berechnet und auf der Ordinate gegen die c-AMP-Konzentration als Abszisse aufgetragen. Anhand der I_o/I_x -Werte, die man für die einzelnen Proben errechnet hat, kann die jeweilige c-AMP-Konzentration abgelesen werden.

C-AMP (pMol/ml Plasma) = aus der EK abgelesener Wert x 5 (5 = Verdünnungsfaktor).

In Abbildung 2 ist ein Beispiel einer Eichkurve dargestellt.

3.2.6 Richtigkeit der Methode

Zur Prüfung der Richtigkeit der Methode führten wir Wiederauffindungsversuche durch. Zu diesem Zweck versetzten wir Plasma mit einem c-AMP-Spiegel von 7 pMol/ml mit 12,5 pMol/ml. Es wurden 4 Ansätze in Doppelbestimmungen gemessen. Wir fanden in den Proben einen durchschnittlichen c-AMP-Gehalt von 18,56 pMol/ml. Dies entspricht einer Wiederauffindungsrate von 92 %.

3.2.7 Praktibilität

Mit Hilfe der beschriebenen Methode ist es möglich, ohne Berücksichtigung der Zeit für die Gefriertrocknung 32 Proben pro Tag zu analysieren. Hierbei werden Doppelbestimmungen durchgeführt.

3.3 Beschreibung des Kurztestes zur Erfassung von Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistung.

Die Tests zur Quantifizierung einer etwaigen Funktionspsychose wurden nach den Angaben von Erzigkeit (3, 4, 5, 6) durchgeführt. Die Testungen wurden bei den Patienten mit einer akuten zerebralen Hypoxidose und bei Kranken mit einem zerebralen Anfallsleiden abgenommen.

Der Test liegt in 5 Parallelförmigkeiten (A-E) vor.

Er erfaßt über 9 Subtests die Dimension der Aufmerksamkeit und des Gedächtnisses. Die Beobachtungszeiten des einzelnen Subtests sind auf max. 1 Minute begrenzt. Die Dauer des gesamten Tests beträgt 15 Minuten. Je nach Schweregrad der Funktionspsychose und des Intelligenzgrades des Patienten, wird mehr oder weniger Zeit zu dessen Instruktion benötigt. Als Moderatorvariable für die Normierung wurden das Alter und das geschätzte prämorbid Intelligenzniveau be-

rücksichtigt (MWT-A S.Lehrl et al 13 -1978-, 14 -1977-). Weiterhin wurden bei den Patienten der MWT-B (Lehrl 11 -1978-, 12 -1977-) abgenommen.

Das Testmaterial ist möglichst farbig gehalten und zeigt mehr den Charakter eines Spiels, da Patienten mit Funktionspsychose auf solches Material wesentlich positiver reagieren. Es fand am Anfang und am Ende der biochemischen Untersuchung lediglich die Form A des Kurztests Verwendung.

Der Test ist so konstruiert, daß er die Feinmotorik der Patienten nicht überfordert und sich somit etwaige Behinderungen der Beweglichkeit (z.B. Infusion) nicht auswirken.

Er stellt ein Leistungsverfahren dar, das nur geringe intellektuelle Fähigkeiten erfordert und somit von allen Intelligenzklassen mit Ausnahme Debiler abgenommen werden kann

Im unten aufgeführten Testprotokoll werden neben den Testleistungen die Variablen erfaßt, die mit großer Wahrscheinlichkeit als Moderatorvariable wirken. Bei jedem Subtest erfolgt die Registrierung von Zeit und Fehlern. Etwaige Konfabulationen werden in der rechten Spalte in Höhe des Subtests notiert.

Auf der nächsten Seite ist die Abbildung des Testprotokolls zum Kurztest Form A dargestellt.

ABBILDUNG DES TESTPROTOKOLLS ZUM KURZTEST FORM A

Name: _____ Datum: _____ Tageszeit: _____
 Schulen: _____ Beruf: _____ Klinikaufenthalt: _____
 Alter: _____ Geb.-Dat.: _____ I.-Grpe davon bettlägerig: _____
 Diagnose: _____ Testabnahme sitzend/liegend
 Medikation: _____ einzeln/im Krankenzimmer
 Dauer der Medikation: _____ Störungen: _____

S u b t e s t s		Zeit	Fehler	Punkte	Konfab.
I Gegenstände benennen					
II Gegenstände unmittelbar reproduzieren	Subtest:VIII II				
	Bett				
	Engel				
	Fähne				
	Kanne				
	Kuh				
	Kreuz				
	Lok				
	Ofen				
	Rübe				
	Schaf				
	Schiff				
	Spritze				
III Zahlen lesen					
IV Zahlen ordnen	spontan				
	mit Fehlersuche				
V Zahlen zurücklegen					
VI Symbole zählen					
VII Interferenz ABAB	1. Zeile				
	2. Zeile				
VIII Gegenstände mittelbar reproduzieren	spontan:				
IX Gegenstände wiedererkennen					
Behinderungen: Infusion, Re-Li-händigkeit Schmerzen, andere:					

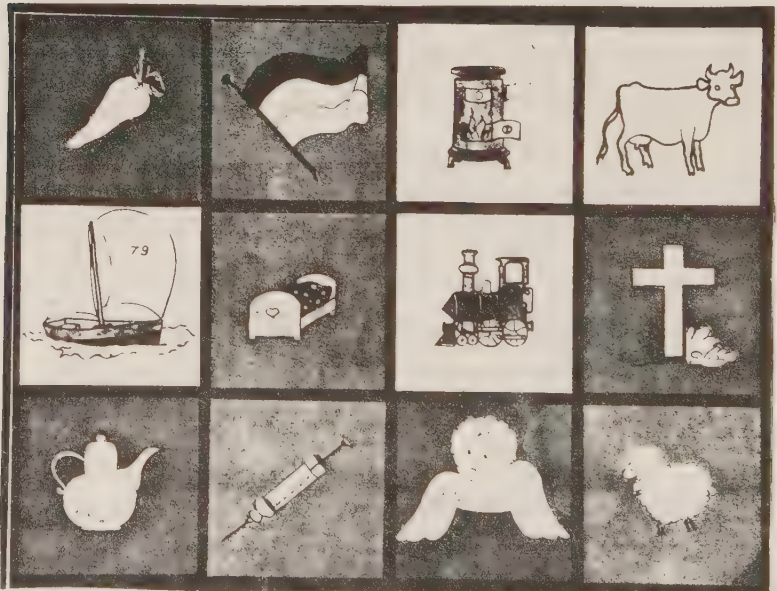
3.3.1 Subtest I

Hier müssen 12 Gegenstände einer Testtafel (Abb. 3) benannt werden. Der Patient wird darauf hingewiesen, daß es auf die Schnelligkeit des Benennens und die Merkfähigkeit ankommt, da in Subtest II nach den eben gesehenen Gegenständen gefragt wird.

3.3.2 Subtest II

Der Patient soll die Bilder aus Subtest I reproduzieren. Spontanmenge (= in einem Block genannte Gegenstände) und Gesamtmenge werden dabei getrennt protokolliert.

Abbildung 3: Testtafel



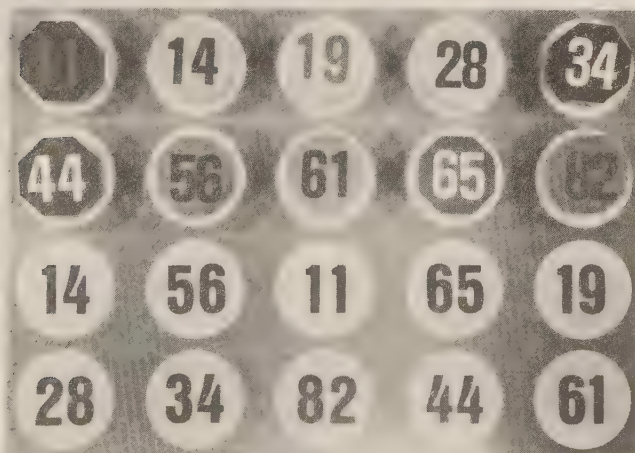
Nun wird dem Patienten die Bildtafel nochmals gezeigt. Er wird aufgefordert, sich die Gegenstände gut zu merken, da er sie später noch einmal benennen müsse.

3.3.3 Subtest III, IV, V

Der Patient soll hier auf einer Tafel, auf der sich magnetische Zahlen befinden, folgende Übungen ausführen:

1. Er soll die Zahlen so schnell wie möglich vorlesen (III).
2. Er soll die Zahlen möglichst schnell der Größe nach ordnen (IV).
3. Er soll die Zahlen wieder auf die richtigen Felder zurücklegen.

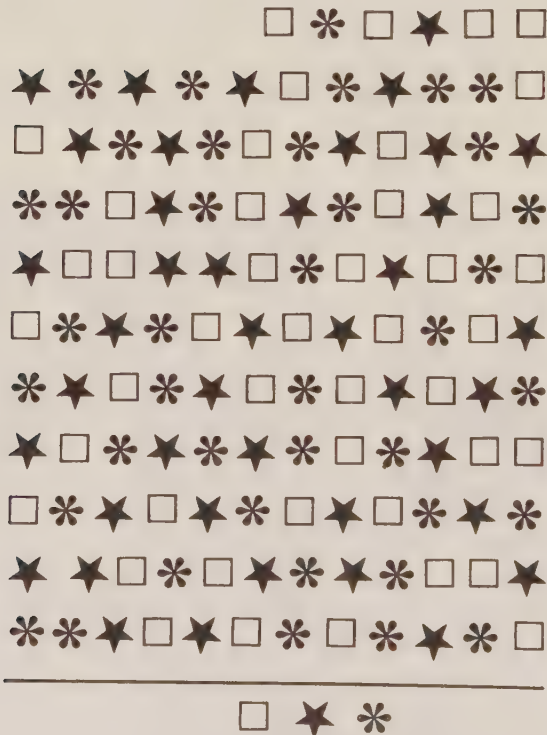
Abbildung 4: Zahlentafel



3.3.4 Subtest VI

Bei diesem Untertest muß die Versuchsperson so schnell wie möglich die auf der unten gezeigten Vorlagentafel verteilten Quadrate zählen.

Abbildung 5: Vorlagentafel



3.3.5 Subtest VII, VIII, IX

VII: Es handelt sich um einen Interferrenztest zur Messung der Rigidität der geistigen Umstellungsfähigkeit. Es muß möglichst schnell auf der unten gezeigten Tafel für jedes A ein B und umgekehrt gelesen werden.

Abbildung 6: Tafel für den Interferrenztest

ABBABA
ABAABABBAABABABBA
AABABABBBABABABA

VIII: Der Patient wird aufgefordert sich an die Gegenstände aus Subtest I zu erinnern und sie zu benennen (= mittelbare Reproduktion)

IX: Dem Patienten werden achtundvierzig Gegenstände gezeigt, unter denen er die zwölf Gegenstände, die er in Subtest I gesehen und benannt hat, wiedererkennen soll.
Nach den bei diesem Test erhaltenen Punkten kann mit Hilfe einer Normierungsskala der Grad der vorliegenden Funktionspsychose festgestellt werden.

Abbildung 7: Testtafel zu Subtest IX



3.3.6 Beschreibung des Mwt-B

Bei diesem Test wird die prämorbid Intelligenz, die zur Normierung des oben beschriebenen Tests nötig ist, erfaßt. Der Patient muß hier unter je fünf Worten dasjenige herausfinden und ankreuzen, das ihm bekannt vorkommt.

Der Rohwert (= Zahl der richtigen Antworten) kann mit einer Skala in den IQ umgerechnet werden.

Abbildung 8: Testbogen des MWT-B

MWT-B

Universität Erlangen

Einheit für Medizinische Psychologie

und

Psychopathometrie

Name	Punkte
Beruf	
Alter	
Untersuchungsdatum	
Diagnose	
Sonstiges	

Anweisung:

Sie sehen hier mehrere Reihen mit Wörtern. In jeder Reihe steht höchstens ein Wort, das Ihnen vielleicht bekannt ist. Wenn Sie es gefunden haben, streichen Sie es bitte durch.

1. Nale-Sahe-Nase-Nesa-Sehna
2. Funktion-Kuntion-Finzahm-Tuntion-Tunktion
3. Struk-Streik-Sturk-Strek-Kreik
4. Kulinse-Kulerane-Kulisse-Klubihle-Kubistane
5. Kenekel-Gesock-Kelume-Gelenk-Gelerge
6. sizioł-salzahl-sozioł-sziam-sozial
7. Sympasie-Symmofeltrie-Symmantrie-Symphonie-Symplanie
8. Umma-Pamme-Nelle-Ampe-Amme
9. Kurse-Surke-Krustelle-Kruste-Struke
10. Kirse-Sirke-Krise-Krospe-Serise
11. Tinxur-Kukutur-Fraktan-Tinktur-Rimsuhr
12. Unfision-Fudision-Infusion-Syntusion-Nuridion
13. Feudasmus-Fonderismus-Föderalismus-Födismus-Föderasmus
14. Redor-Radium-Terion-Dramin-Orakium
15. kentern-knerte-kanzen-kretern-trekern
16. Kantate-Rakante-Kenture-Kruthene-Kallara
17. schalieren-waschieren-waklieren-schakieren-kaschieren
18. Thul-Lar-Lest-Dall-Lid
19. Dissonanz-Diskrisanz-Distranz-Dinotanz-Siodenz
20. Ferindo-Inferno-Orfina-Firanetto-Imfindio
21. Rilkiase-Kilister-Riliker-Klistier-Linkure
22. kurinesich-kulinarisch-kumensisch-kulissarisch-kannastrisch
23. Rosto-Torso-Soro-Torgos-Tosor

24. Kleiber-Beikel-Keibel-Reikler-Biekerl
25. Ralke-Korre-Ruckse-Recke-Ulte
26. Lamone-Talane-Matrone-Tarone-Malonte
27. Tuma-Umat-Maut-Taum-Muta
28. Sorekin-Sarowin-Rosakin-Narosin-Kerosin
29. beralen-gerältet-anälteren-untären-verbrämen
30. Kapaun-Paukan-Naupack-Aupeck-Ankepran
31. Sickaber-Bassiker-Kassiber-Sassiker-Askiber
32. Pucker-Keuper-Eucker-Reuspeck-Urkane
33. Spirine-Saprin-Parsin-Purin-Asprint
34. Kulon-Solgun-Koskan-Soran-Klonus
35. Adept-Padet-Edapt-Epatt-Taped
36. Gindelat-Tingerat-Indigenat-Nitgesaar-Ringelaar
37. Berkizia-Brekzie-Birakize-Brikazie-Bakiria

MWT-B: Normen

Rohwert	kumulierter Prozentrang	Standardwert	IQ
0	0,8	74	61
1	0,9	76	64
2	0,9	77	65
3	1,1	77	66
4	1,5	78	67
5	3,4	80	70
6	4,5	82	73
7	4,9	83	74
8	5,3	84	76
9	6,1	84	76
10	6,8	85	77
11	7,7	85	78

Rohwert	kumulierter Prozentrang	Standardwert	IQ
12	8,5	86	79
13	9,7	87	80
14	10,9	87	81
15	13,1	88	82
16	15,0	89	83
17	17,2	90	85
18	19,3	91	86
19	22,1	92	88
20	24,7	93	89
21	27,6	94	91
22	30,8	95	92
23	34,2	95	93
24	37,4	96	94
25	41,0	97	95
26	46,1	98	97
27	51,9	100	100
28	58,2	101	101
29	66,1	103	104
30	76,2	105	107
31	85,1	108	112
32	92,2	112	118
33	96,5	116	124
34	98,8	120	130
35	99,7	124	136
36	99,7	129	143
37	100,0	130	145

4. Ergebnisse

4.1 Neuropsychiatrische Befunde

Bei den Kollektiven 3.1.2, 3.1.3 und 3.1.4 erfolgte eine neuropsychiatrische Untersuchung zu Beginn und am Ende der biochemischen Untersuchungen. Die jeweiligen Befunde sind in den Tabellen Nr. 1, 2, 3 dargestellt.

4.1.1 Patienten mit akuten zerebralen Anfallsleiden

Tabelle Nr. 1: Gegenüberstellung der neuropsychiatrischen Befunde zu Beginn und am Ende der biochemischen Untersuchungen.

Pat.-	Diagnose	Befund zu Beginn der Untersuchung	Befund am Ende der Untersuchung
1	Residual- epilepsie bei früh- kindlichem Hirnschaden	neurol.: unauffäl- lig psych.: schweres Durchgangs-Syndrom	neurol.: unauffällig, keine weiteren Anfälle psych.: leichtes Durchgangs-Syndrom
2	Traumati- sche Epilep- sie	neurol.: Hyposmie, Amaurose rechts psych.: unauffällig	Befund unverändert
3	hirnorgani- sches zere- brales An- fallsleiden	neurol.: unauffäl- lig psych.: mittel- schweres Durch- gangs-Syndrom	neurol.: unauffällig, keine weiteren Anfälle psych.: leichtes Durchgangs-Syndrom

Pat.-	Diagnose	Befund zu Beginn der Untersuchung	Befund am Ende der Untersuchung
4	symptomatisches zerebrales Anfallsleiden	neuropsychiatrischer Befund unauffällig	Befund unverändert, keine weiteren Anfälle
5	Zerebrales Anfallsleiden	neurolog.: unauffällig psych.: mittelschweres Durchgangssyndrom	neurolog.: unauffällig, keine weiteren Anfälle psych.: leichtes Durchgangssyndrom
6	Hirnorganisches zerebrales Anfallsleiden	neurolog.: unauffällig psych.: Bewußtseins-trübung	neurolog.: unauffällig, keine weiteren Anfälle psych.: normaler Befund
7	Petit-mal Status bei frühkindlichem Hirnschaden	neurolog.: unauffällig psych.: Bewußtseins-trübung	neurolog.: unauffällig, keine weiteren Anfälle psych.: mittelschweres Durchgangssyndrom
8	Zerebrales Anfallsleiden vom psychomotorischen Typ	neuropsychiatrischer Befund unauffällig	keine weiteren Anfälle, neuropsychiatrischer Befund unverändert
9	Zerebrales Anfallsleiden	neurolog.: Hypästhesie über linkem Knie psych.: leichtes Durchgangssyndrom	neuropsychiatrischer Befund unverändert, keine weiteren Anfälle

Pat.-	Diagnose	Befund zu Beginn der Untersuchung	Befund am Ende der Untersuchung
10	Residual- epilepsie bei frühkind- lichem Hirn- schaden	neuropsychiatrischer Befund unauffällig	keine weiteren Anfälle, Befund unverändert
11	Zerebrales Anfallsleiden	neuropsychiatrischer Befund unauffällig	Befund unverändert, keine weiteren Anfälle
12	Hirnorgani- sches zere- brales An- fallsleiden	neurol.: unauffällig psych.: Bewußtseins- trübung	neurol.: unauffällig, keine weiteren Anfälle psych.: mittelschweres bis leichtes Durchgangs- Syndrom
13	Symptomati- sches zere- brales An- fallsleiden	neurol.: unauffällig psych.: leichtes Durchgangs-Syndrom	Befund unverändert, keine weiteren Anfälle
14	Symptomati- sches zere- brales An- fallsleiden	neuropsychiatrischer Befund unauffällig	Befund unverändert, keine weiteren Anfälle
15	Residual- epilepsie bei früh- kindlichem Hirnschaden	Anfallserien psych.: mittel- schweres Durch- gangs-Syndrom	keine weiteren Anfälle, psych.: leichtes Durch- gangs-Syndrom

4.1.2 Patienten mit einer akuten zerebralen Hypoxidose

Tabelle Nr. 2: Gegenüberstellung der Befunde zu
Beginn und am Ende der biochemi-
schen Untersuchungen (Abstand 14 Tage)

Pat.-	Diagnose	Befund zu Beginn der Untersuchung	Befund am Ende der Untersuchung
16	Diffuse zere- brale Hypoxi- dose	neurol.: Pupillen- reaktion verzögert psych.: leichtes Durchgangs-Syndrom	neurol.: Rückbildung der Störungen und der Funktionspsychose
17	Zerebrale Hypoxidose links	neurol.: Hemiparese rechts psych.: Bewußtseins- trübung	neurol.: unverändert, psych.: Bewußtlosig- keit
18	Zerebrale Hypoxidose rechts	neurol.: Hemiparese links psych.: leichtes Durchgangs-Syndrom	neurol.: Rückbildung der Parese psych.: unverändert
19	Diffuse zerebrale Hypoxidose	neurol.: unauffällig psych.: leichtes Durchgangs-Syndrom	neuropsychiatrischer Befund unverändert
20	Zerebrale Hypoxidose rechts im Be- reich der A. cerebri media	neurol.: Hemiparalyse links psych.: mittelschwe- res Durchgangs-Syn- drom	neuropsychiatrischer Befund unverändert
21	Diffuse zere- brale Hypoxi- dose	psych. schweres Durchgangs-Syndrom	Patient verstorben

Pat.-	Diagnose	Befund zu Beginn der Untersuchung	Befund am Ende der Untersuchung
22	Zerebrale Hypoxidose links im Be- reich der A. cerebri media	neurol.: spastische Hemiparalyse rechts motorische Aphasie psych.: Bewußtseins- trübung	neuropsychiatrischer Befund unverändert
23	Diffuse zerebrale Hypoxidose	neurol.: unauffällig psych.: mittelschwe- res Durchgangs- Syndrom	neurol.: unauffällig psych.: leichtes Durchgangs-Syndrom
24	Zerebrale Hypoxidose im Bereich der A. cere- bri media	neurol.: unauffällig psych.: mittelschwe- res Durchgangs- Syndrom	neurol.: unauffällig psych.: leichtes Durchgangs-Syndrom
25	Zerebrale Hypoxidose links im Bereich der A. cerebri media	neurol.: Aphasie, Hemiparese rechts psych.: mittelschwe- res Durchgangs- Syndrom	neuropsychiatrischer Befund unverändert
26	Zerebrale Hypoxidose links	neurol.: spastische Hemiparese links mit zentraler Fazialispa- rese links und Hypo- glossusparese links psych.: unauffällig	Teilrückbildung der neurologischen Symptomatik psych.: unauffällig
27	Diffuse zerebrale Hypoxidose	psych.: schweres Durchgangs-Syndrom	Patient verstorben

Pat.-	Diagnose	Befund zu Beginn der Untersuchung	Befund am Ende der Untersuchung
28	Zerebrale Hypoxidose links im Be- reich der A. cerebri media	neurol.: zentrale Fazialisparese links psych.: unauffällig	neuropsychiatrischer Befund unverändert
29	Diffuse zerebrale Hypoxidose	neurol.: Hemiparese rechts psych.: schweres Durchgangs-Syndrom	neurol.: Rückbildung der Parese psych. mittelschweres Durchgangs-Syndrom
30	Zerebrale Hypoxidose rechts	neurol.: Parese des linken Armes psych.: schweres Durchgangs-Syndrom	neurol.: Rückbildung der Parese psych.: mittelschweres Durchgangs-Syndrom

4.1.3 Patienten mit länger zurückliegenden zerebralen Hypoxidosen

Tabelle Nr. 3: Gegenüberstellung der Befunde zu Beginn
und am Ende der Untersuchungen.

Pat.-	Diagnose	Befund zu Beginn der Untersuchung	Befund am Ende der Untersuchung
31	Zerebrale Hypoxidose links im Be- reich der A. cerebri media	neurol.: rechter Arm paralytisch, Aphasie, Hemianopsie nach rechts psych.: schweres Durchgangs-Syndrom	neuropsychiatrischer Befund unverändert

Pat.-	Diagnose	Befund zu Beginn der Untersuchung	Befund am Ende der Untersuchung
32	Diffuse zerebrale Hypoxidose	neurol.: Taubheit rechts, Horner rechts, Paraphasie psych.: schweres Durchgangs-Syndrom	neuropsychiatrischer Befund unverändert
33	Diffuse zerebrale Hypoxidose	neurol.: unauffällig psych.: schweres Durchgangs-Syndrom	neuropsychiatrischer Befund unverändert
34	Zerebrale Hypoxidose links	neurol.: Hemiparese rechts psych.: leichtes Durchgangs-Syndrom	Normalisierung des neuropsychiatrischen Befundes
35	Zerebrale Hypoxidose links	neurol.: Hemiataxie links, Drehschwindel psych.: leichtes Durchgangs-Syndrom	neuropsychiatrischer Befund unverändert
36	Zerebrale Hypoxidose links im Be- reich der A. cerebri media	neurol.: Hypakusis rechts, zentrale Fazialisparese rechts, Parese rechtes Bein psych.: unauffällig	neurol.: Rückbildung der zentralen Fazialis- parese, Besserung der groben Kraft psych.: unauffällig
37	Zerebrale Hypoxidose rechts	neurol.: Hemiparese rechts psych.: mittelschwe- res Durchgangs- Syndrom	neurol.: unverändert psych.: leichtes Durchgangs-Syndrom

Pat.-	Diagnose	Befund zu Beginn der Untersuchung	Befund am Ende der Untersuchung
38	Zerebrale Hypoxidose bei diffuser Sklerose	neurol.: Hemiparese rechts psych.: unauffällig	neuropsychiatrischer Befund unverändert
39	Zerebrale Hypoxidose rechts	neurol.: Hemiparese rechts psych.: unauffällig	neuropsychiatrischer Befund unverändert

4.2 Biochemische Ergebnisse

4.2.1 Normalkollektiv

Die c-AMP-Plasmawerte der neunzehn von uns als Normalkollektiv untersuchten Personen lagen zwischen 8,4 pMol/ml und 40,2 pMol/ml. Als Mittelwert errechnete sich 23,88 pMol/ml. Der Median lag bei 22,6 pMol/ml ($d_{17} = 17,0$ pMol/ml, $d_{83} = 28,3$ pMol/ml).

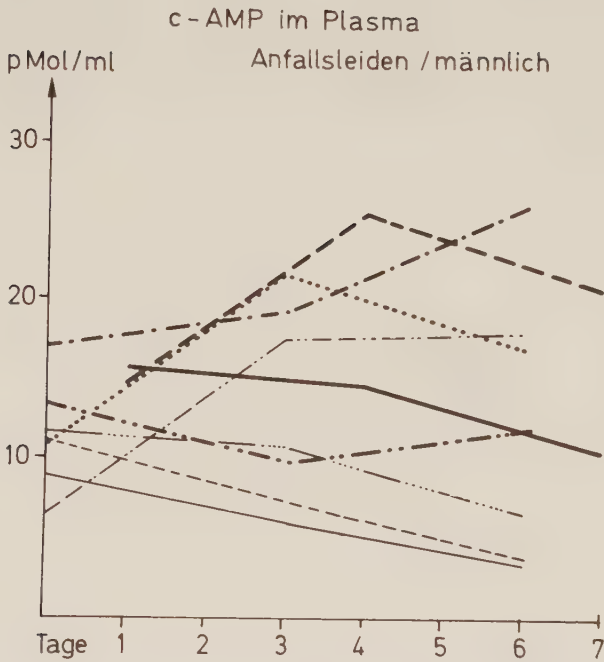
4.2.2 Ergebnisse bei Patienten mit zerebralen Anfallsleiden

Bei diesem Kollektiv begannen die c-AMP-Messungen wenige Stunden bis max. einen Tag nach dem Anfall. Die bei der ersten Abnahme gemessenen Werte lagen zwischen 5,5 pMol/ml und 24,5 pMol/ml Plasma, am vierten Tag zwischen 4,75 pMol/ml und 28,5 pMol/ml, am siebten Tag zwischen 7,1 pMol/ml und 23,1 pMol/ml Plasma.

Als Median wurden am ersten Tag 14,37 pMol/ml ($d_{17} = 10,8$ pMol/ml, $d_{83} = 18,5$ pMol/ml), am vierten Tag 14,9 pMol/ml ($d_{17} = 9,8$ pMol/ml, $d_{83} = 25,4$ pMol/ml) und 15,8 pMol/ml ($d_{17} = 7,8$ pMol/ml, $d_{83} = 21,9$ pMol/ml) am siebten Tag errechnet.

Die einzelnen Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefaßt. Eine graphische Darstellung der Verläufe, getrennt nach Männern und Frauen, zeigen die Abbildungen 10 und 11.

Abbildung 10:



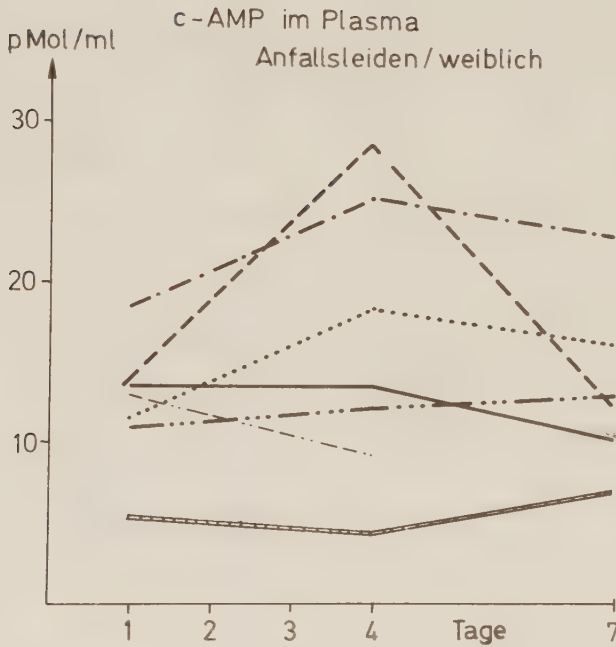
Verläufe der c-AMP-Konzentration im Serum
bei neun Patienten mit zerebralen Anfalls-
leiden über den Zeitraum von sieben Tagen
nach einem zerebralen Krampfanfall.

Tabelle 4: Aufstellung der c-AMP-Plasmawerte bei Patienten mit
ZEREBRALEM ANFALLSLEIDEN

Nummer	Geschlecht	Alter	Zeitpunkt der Blutentnahme		
			1. Tag nach Auftreten eines Anfalles	4. Tag	7. Tag
1	w	24	11,55	18,35	16,40
2	m	33	15,80	14,85	10,40
3	w	36	18,50	25,40	23,10
4	m	17	21,00	23,10	30,00
5	m	36	24,50	19,30	19,50
6	w	23	13,50	28,50	12,60
7	w	33	10,80	12,30	13,10
8	w	54	5,50	4,85	7,44
9	m	53	12,95	9,80	7,10
10	w	30	13,50	13,70	10,20
11	m	17	15,10	11,40	7,80
12	w	64	13,00	9,40	-,--
13	m	36	17,40	13,60	15,80
14	m	26	10,50	21,50	21,90
15	m	15	14,80	25,60	21,00
Mittelwert:			14,56	16,78	15,45
Standardabweichung:			4,58	6,96	6,89
Median:			13,37	14,90	15,80
$d_{17} - d_{83}$			(10,8 - 18,5)(9,8 - 25,4)(7,8 - 21,9)		

Chi Quadrat = 0,68 -

Abbildung 11:



Verläufe der c-AMP-Spiegel von sechs weiblichen Patienten über einen Zeitraum von sieben Tagen.

Die an den einzelnen Tagen gemessenen Werte wurden varianzanalytisch -durch einen Friedmann-Test- getestet. Der Chi-Quadrat-Test ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den jeweiligen c-AMP-Werten an den verschiedenen Tagen.

4.2.3 Ergebnisse der Patienten mit einer akuten zerebralen Hypoxidose

Die Messungen begannen am ersten Tag nach Auftreten einer zerebralen Hypoxidose. Die ermittelten Werte bewegen sich:

am 1. Tag zwischen	16,8 pMol/ml	und	155 pMol/ml	Plasma
" 4. Tag "	13,8 "	"	90 "	"
" 7. Tag "	14,4 "	"	135 "	"
" 10. Tag "	12,9 "	"	65,2 "	"
" 13. Tag "	12,8 "	"	82,5 "	"

Eine Zusammenstellung der gesamten Meßwerte und der Mittelwerte, sowie des Median und $d_{17} - d_{83}$ für die jeweiligen Tage ist aus Tabelle 5 auf Seite 44 ersichtlich.

Die Abbildung 12 auf Seite 44 zeigt die Verlaufskurven der c-AMP-Plasmawerte der Patienten, bei denen ein deutlicher Abfall der c-AMP-Plasmakonzentration zu beobachten war.

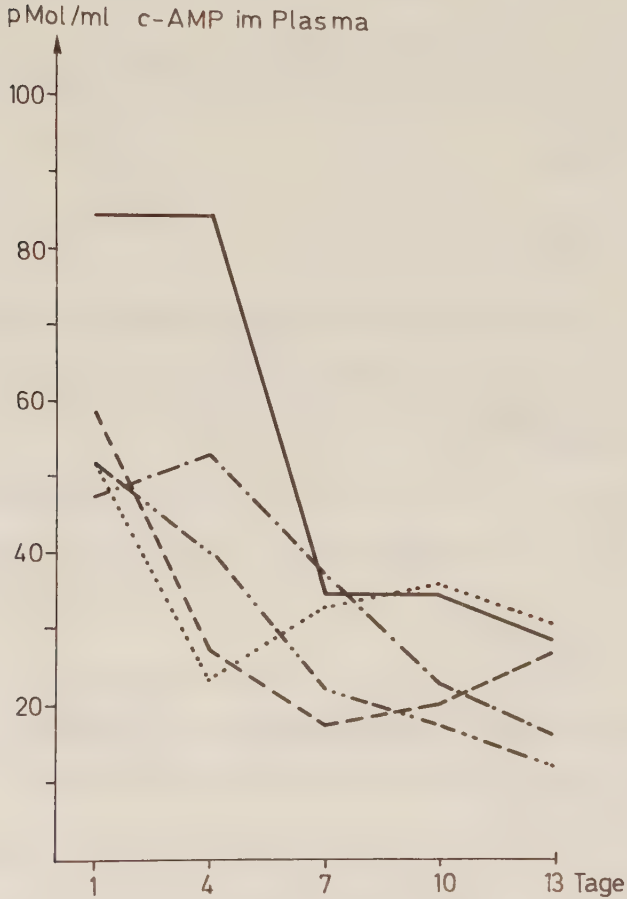
In Abbildung 13 auf Seite 45 sind dagegen die Verlaufskurven der Patienten dargestellt, bei denen sich ein solch deutlicher Abfall des c-AMP-Wertes nicht nachweisen ließ.

Abbildung 14 auf Seite 46 endlich zeigt die Verlaufskurven der c-AMP-Plasmakonzentration von zwei Patienten, bei denen die c-AMP-Konzentration großen Schwankungen unterlegen war.

Bei der Betrachtung des Gesamtkollektivs zeigte sich rechnerisch (es wurde hier ebenfalls der Friedmann-Test durchgeführt) keine signifikante Veränderung zwischen

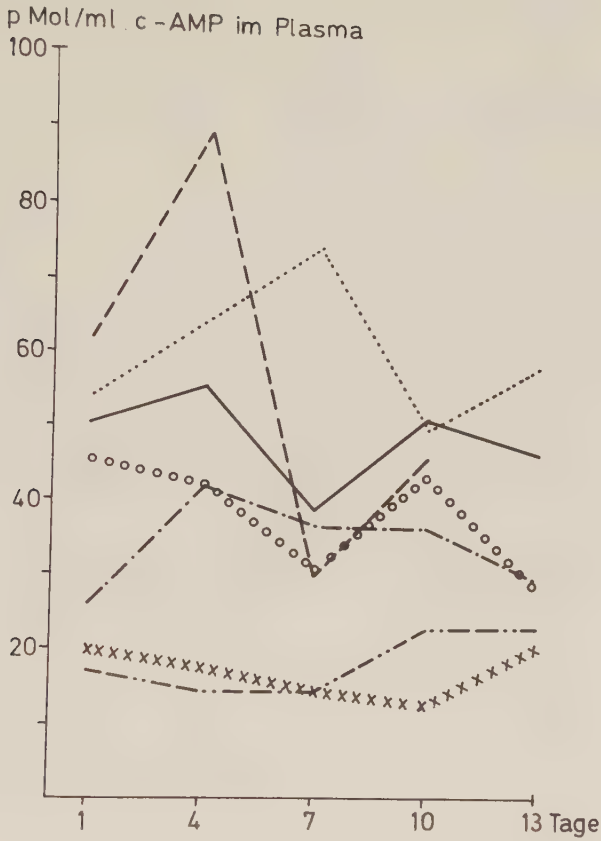
den einzelnen Untersuchungstagen.

Abbildung 12:



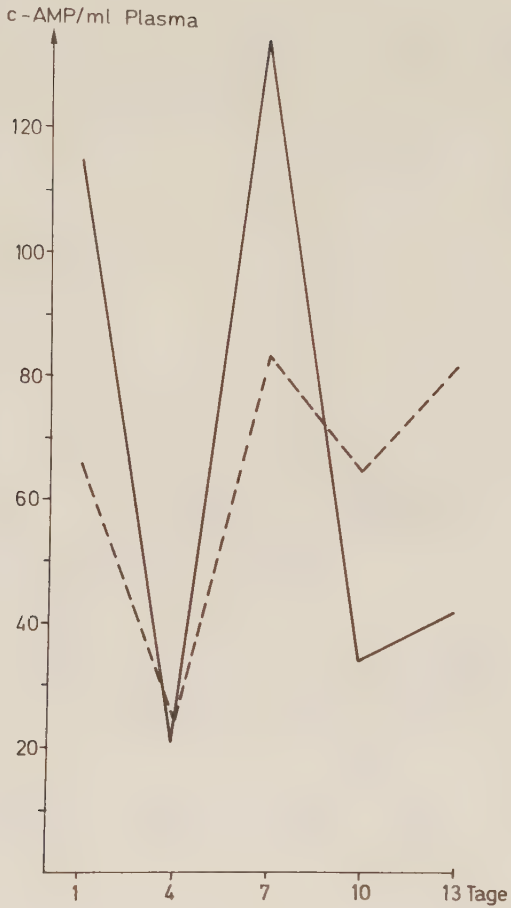
Verlaufskurven von fünf Patienten bei denen ein deutlicher Abfall der c-AMP-Konzentration zu beobachten war.

Abbildung 13:



Verlaufskurven der c-AMP-Plasmawerte von sieben Patienten, bei denen sich kein deutlicher Abfall der Konzentration erkennen ließ.

Abbildung 14:



Verlaufskurven der c-AMP-Plasmawerte von zwei Patienten, bei denen die c-AMP-Plasmakonzentration großen Schwankungen unterlegen war.

Tabelle 5: Aufstellung der c-AMP-Konzentrationen im Plasma von Patienten mit einer zerebralen Hypoxidose.

Nummer	Geschlecht	Alter	Tage nach Auftritt der Hypoxidose:			
			1.	4.	7.	10.
16	männlich	66	52,2	40,4	22,8	17,8
17	weiblich	68	48,0	53,5	37,8	23,4
18	weiblich	70	45,2	42,4	31,0	43,2
19	weiblich	74	85,0	85,0	35,4	35,0
20	männlich	60	19,5	17,45	14,4	12,9
21	weiblich	56	17,2	17,4	17,4	
22	männlich	54	50,0	55,6	38,4	51,4
23	weiblich	76	54,1	64,2	74,4	50,0
24	weiblich	56	58,4	27,5	18,0	20,8
25	männlich	70	16,8	13,8	13,8	22,7
26	männlich	57	25,8	41,4	36,9	36,9
27	weiblich	85	61,2	90,0	29,75	46,2
28	männlich	55	52,4	23,8	33,6	36,8
29	männlich	68	155,0	21,4	135,0	34,2
30	männlich	64	66,0	25,0	65,2	82,5
Mittelwert:			53,78	41,26	38,74	35,46
Median:			52,067	40,40	33,57	36,80
$d_{17} - d_{83}$			19,42	17,5 -	17,31 -	20,8 -
			- 65,89	64,2	38,30	50,0

CHI-Quadrat = 5,05

4.2.4 Ergebnisse bei Patienten mit länger zurück- liegenden zerebralen Hypoxidosen.

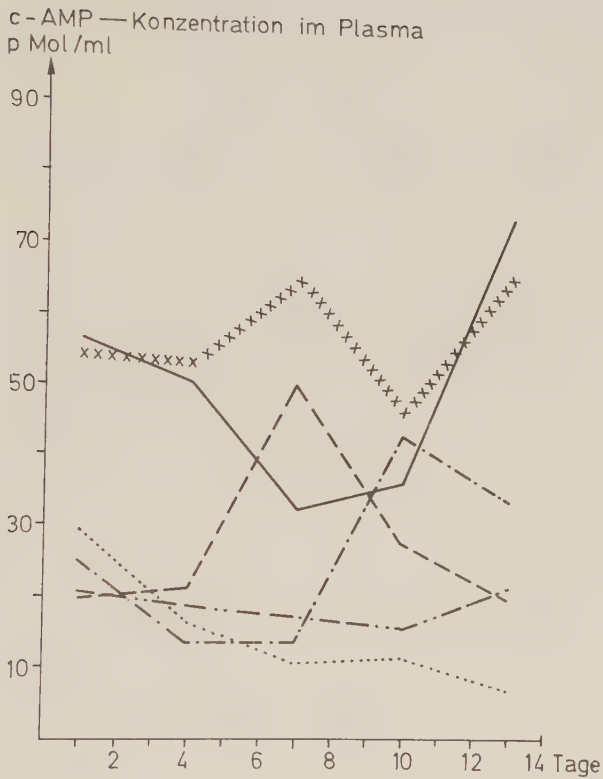
Die Messungen begannen im Durchschnitt zwei bis drei Wochen nach dem Auftreten einer zerebralen Hypoxidose und wurden am 4., 7., 10. und 13. Tag nach Beginn der Untersuchung wiederholt.

Die ermittelten Werte lagen am

1. Tag zwischen 19,6 pMol/ml und 82,2 pMol/ml Plasma
4. Tag zwischen 13,4 pMol/ml und 53,2 pMol/ml Plasma
7. Tag zwischen 10,5 pMol/ml und 85,0 pMol/ml Plasma
10. Tag zwischen 11,5 pMol/ml und 80,2 pMol/ml Plasma
und am 13. Tag zwischen 6,8 pMol/ml und 74,1 pMol/ml Plasma. Als Median für die jeweiligen Tage errechneten sich 51,8; 33,8; 44,9; 40,8 und 30,72 pMol/ml Plasma.

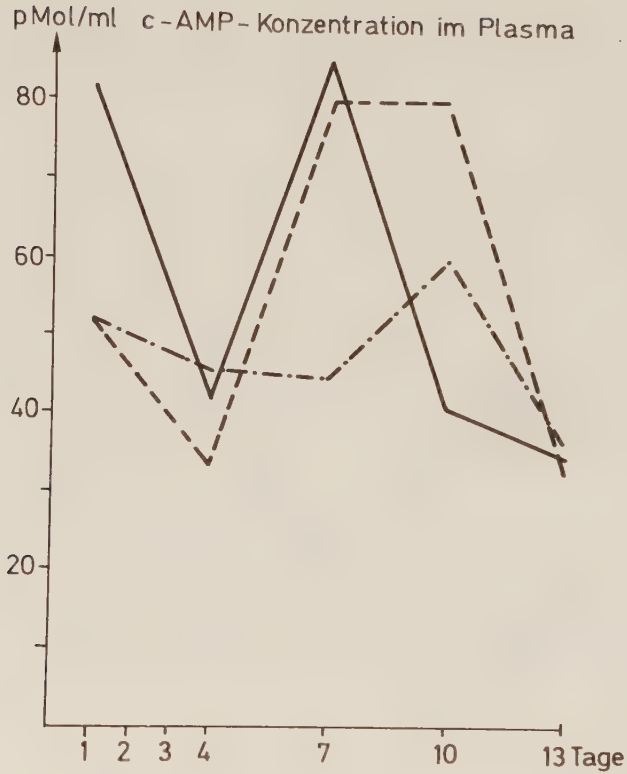
Der Chi-Quadrat-Test (Friedman-Test) ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Tagen. Die Einzelwerte sind in Tabelle 6, die Verläufe in den Abbildungen 15 und 16 dargestellt.

Abbildung 15:



Verlaufskurven der c-AMP-Werte im Plasma von sechs männlichen Patienten mit einer länger zurückliegenden zerebralen Hypoxidose.

Abbildung 16:



Verlaufskurven der c-AMP-Plasmawerte von drei weiblichen Patienten mit einer länger zurückliegenden zerebralen Hypoxidose.

Tabelle 6: Aufstellung der c-AMP-Meßwerte von Patienten mit einer länger zurückliegenden zerebralen Hypoxidose, das heißt das Auftreten der Hypoxidose liegt zwei bis drei Wochen vor Untersuchungsbeginn.

Zerebrale Hypoxidose (nicht mehr akut)

Nummer	Geschlecht	Alter	Tage:			
			1.	4.	7.	10. 13.
31	männlich	65	19,6	21,25	49,5	27,8 20,0
32	männlich	61	20,4	18,45	17,0	15,5 21,2
33	männlich	60	25,0	13,40	13,1	43,2 33,9
34	männlich	71	29,4	16,50	10,5	11,5 6,8
35	männlich	61	54,0	53,2	65,0	45,8 65,1
36	weiblich	64	82,2	41,5	85,0	40,8 34,8
37	weiblich	69	52,8	45,5	44,9	60,0 36,8
38	männlich	36	51,8	33,8	80,1	80,2 33,9
39	männlich	41	56,2	50,2	32,2	36,4 74,1
Mittelwert:			43,48	32,65	44,14	40,13 36,28
Median:			51,8	33,8	44,9	40,8 30,72
$d_{17} - d_{83}$			20,4 - 51,8	16,5-50,2	13,1-80,1	15,5-60,0 20,0-65,1

CHI-Quadrat = -1,22

4.2.5 Ergebnisse von Patienten mit verschiedenen
neuropsychiatrischen Erkrankungen

Die Werte lagen zwischen 4,0 und 40 pMol/ml im Plasma und 7,8 und cirka 180 pMol/ml im Liquor. Es zeigt sich, daß hier große Schwankungen zwischen den einzelnen Krankheiten bestehen. Von einer statistischen Aufarbeitung wurde bei diesem Kollektiv abgesehen, da die Anzahl der Patienten mit jeweils gleicher Diagnose zu gering war. Darstellung der Einzelwerte in Tabelle 7.

Tabelle 7: Aufstellung der c-AMP-Meßwerte im Plasma und
im Liquor von Patienten mit verschiedenen
neuropsychiatrischen Krankheiten

Nr.	Plasmawert (pMol/ml)	Liquorwert (pMol/ml)
60	23,8	51,5
61	24,5	36,5
62	12,1	26,5
63	7,1	13,5
64	15,6	62,5
65	7,0	46,5
66	13,8	17,5
67	30,6	ca. 100
68	22,6	32,5
69	13,2	44,5
70	12,9	21,5
71	12,2	7,8
72	6,6	19,6
73	13,6	9,4
74	20,0	75,0
75	16,0	74,4
76	30,0	84,2
77	45,0	53,2
78	13,5	ca. 180
79	26,0	59,8
80	14,2	47,2
81	19,0	45,0
82	25,0	50,0
83	20,6	ca. 120
84	35,4	66,2
85	16,0	42,2
86	4,0	44,2

4.3 Ergebnisse der psychopathometrischen Teste

4.3.1 Patienten mit zerebralen Anfallsleiden

Bei diesem Kollektiv wurde der Syndrom-Test bei dreizehn der fünfzehn untersuchten Patienten abgenommen.

Bei den Kranken Nr. 2 und Nr. 13, bei denen der Syndrom-Test nicht durchgeführt werden konnte, handelte es sich um Ausländer. Eine verbale Verständigung war wegen Sprachschwierigkeiten nicht möglich.

Die Ergebnisse von acht Patienten (Nummer 1, 3, 5, 6, 7, 8, 11 und 12) ließen eine Rückbildung der Funktionspsychose während des Zeitraumes der biochemischen Untersuchung erkennen.

Bei den restlichen Patienten dieses Kollektivs bestand bereits bei der Erstuntersuchung keine faßbare Funktionspsychose (Nummer 4, 9, 10, 14 und 15).

Die einzelnen Testergebnisse sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: Aufstellung der psychopathometrischen Testergebnisse bei Patienten mit zerebralen Anfallsleiden.

Nummer	Beginn der Untersuchung Syndrom-Test	Ende der Untersuchung Syndrom-Test	Wertung der Veränderung
1	26	3	Rückbildung der Funktionspsychose
2	Bei diesem Patienten war der klinische Befund zu Anfang und Ende des Beobachtungszeitraumes unauffällig		
3	5	1	Rückbildung der Funktionspsychose
4	2	0	Befund unverändert
5	15	7	Rückbildung der Funktionspsychose
6	5	3	Rückbildung der Funktionspsychose
7	27	19	Rückbildung der Funktionspsychose
8	12	9	Rückbildung der Funktionspsychose
9	1	1	Befund unverändert (unauffällig)
10	8	8	Befund unverändert
11	8	2	Rückbildung der Funktionspsychose
12	27	5	Rückbildung der Funktionspsychose
13	Bei diesem Patienten war der klinische Befund zu Anfang und Ende des Beobachtungszeitraumes unauffällig		
14	1	1	Befund unverändert (unauffällig)
15	15	5	Rückbildung der Funktionspsychose

4.3.2 Patienten mit einer akuten zerebralen Hypoxidose

Bei diesem Kollektiv wurden die von uns verwendeten Testverfahren bei neun Patienten (Nummer 16, 18, 19, 20, 23, 24, 27, 29 und 30) abgenommen.

Bei den restlichen Kranken dieser Gruppe konnten die Tests teils wegen Sprachschwierigkeiten, teils wegen einer Bewußtseinstrübung nicht abgenommen werden.

Bei sieben der neun getesteten Kranken zeigte sich eine Rückbildung der Funktionspsychose während des Untersuchungszeitraumes. In zwei Fällen war der Befund zu Anfang und Ende unverändert. Die einzelnen Testergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Aufstellung der psychopathometrischen Testergebnisse bei Patienten
mit einer zerebralen Hypoxidose

Nummer	Beginn der Untersuchung Syndrom-Test	Ende der Untersuchung Syndrom-Test	Wertung der Veränderung
16	6	2	Rückbildung der Funktionspsychose
17	Test nicht durchführbar		
18	9	6	Rückbildung der Funktionspsychose
19	6	6	Befund unverändert
20	18	10	Rückbildung der Funktionspsychose
21	Test nicht durchführbar		
22	Test nicht durchführbar		
23	17	6	Rückbildung der Funktionspsychose
24	9	6	Rückbildung der Funktionspsychose
25	Test nicht durchführbar		
26	Test nicht durchführbar		
27	26	27	Befund unverändert
28	Test nicht durchführbar		
29	27	13	Rückbildung der Funktionspsychose
30	27	13	Rückbildung der Funktionspsychose

5. Diskussion

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Arbeiten publiziert, die die Rolle des c-AMP bei pathophysiologischen Vorgängen untersuchten. Eine Übersicht über die Bedeutung von zyklischem AMP für die Funktion des peripheren und zentralen Nervensystems findet sich bei Müller-Örlinghausen und Schwabe (13 -1973-). Ziegler und Mitarbeiter (27) berichteten 1976 von einer c-AMP-Erhöhung im Plasma bei Patienten mit einem akuten Herzinfarkt. Kranke, die den Infarkt überlebten, wiesen niedrigere c-AMP-Plasmakonzentrationen auf als die Patienten, welche verstarben.

Cramer und Mitarbeiter (1) führten 1973 im Liquor von einundvierzig Patienten mit einem zerebralen Prozess c-AMP-Bestimmungen durch. Die Autoren fanden zwischen den gemessenen Werten, dem Alter sowie dem Geschlecht der Kranken keine Korrelation. Signifikante Unterschiede zu einer Gruppe von Gesunden bestanden nicht.

H. Förster (7) beobachtete 1971 bei Patienten mit Zykllothymie einen Anstieg der c-AMP-Harnausscheidung in der manischen Phase und einen Abfall in der depressiven Phase. Eine Rückbildung der psychischen Symptomatik wurde von einer Normalisierung des c-AMP-Harnspiegels begleitet.

Zola (29) berichtete 1972 ebenfalls über die renale c-AMP-Ausscheidung von Patienten mit zyklotyper

Depression. Im Gegensatz zu Förster (7) gab er einen Anstieg der c-AMP-Ausscheidung in der depressiven Phase und einen Abfall in der manischen Phase an. Der Autor vertrat zudem die Auffassung, daß eine Zunahme des depressiven Zustandes mit einem weiteren Anstieg der c-AMP-Ausscheidung verbunden sei.

G.A. Robinson und Mitarbeiter (18) führten 1970 bei Patienten mit zyclothymen Depressionen c-AMP-Bestimmungen im Liquor durch. Zusätzlich erfolgten c-AMP-Messungen bei einem Kollektiv von Patienten mit neurologischen Störungen und Kranken mit einem zerebralen Anfallsleiden. Die gemessenen Werte lagen im Mittel bei 14,2 pMol/ml und 17,8 pMol/ml Liquor. Zwischen den einzelnen Kollektiven errechneten sich bei der Betrachtung des c-AMP-Wertes keine signifikanten Unterschiede.

Heikinnen und Mitarbeiter (10) bestimmten 1974 bei vierundachtzig Patienten die c-AMP-Konzentration im Liquor, bei weiteren siebenundvierzig Patienten im Liquor und im Urin. Die Patienten waren wegen verschiedener neurologischer Erkrankungen in Behandlung. Die c-AMP-Ausscheidung im Urin betrug im Mittel $33,5 \pm 4,6 \mu\text{mol}/24 \text{ h}$. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Werten waren nicht signifikant. Im Liquor schwankten die c-AMP-Konzentrationen zwischen 15 und 667 pMol/ml.

Myllylä und Mitarbeiter (14) nahmen 1974 bei neunundzwanzig Patienten mit neurologischen Störungen, bei denen ein Pneumoencephalogramm gemacht wurde, vor und nach dem PEG eine c-AMP-Bestimmung im Liquor vor. Konzentrationsunterschiede zwischen den beiden Proben waren nicht festzustellen. Dieselbe Arbeitsgruppe (15) untersuchte 1976 den Effekt von Antikonvulsiva auf die c-AMP-Konzentration im Liquor von Ratten und beobachtete bei durch Elektroschocks ausgelösten Krampfanfällen einen Anstieg der c-AMP-Konzentration im Liquor. Diese Konzentrationserhöhung konnte durch die Gabe von Antikonvulsiva verhindert werden.

Cramer und Mitarbeiter (2) berichteten 1978 ebenfalls von einem c-AMP-Anstieg im Liquor von Ratten, bei denen Krampfanfälle durch Elektroschocks ausgelöst wurden.

Heikinen und Myllylä (11) bestimmten 1976 bei achtunddreißig Patienten mit akuten (bis 14 Tage nach dem Ergebnis) zerebralen Gefäßprozessen den Liquor-c-AMP-Gehalt. Die Patienten mit einem Infarkt im Gebiet der Art. Carotis interna oder mit intrazerebralen Blutungen wiesen einen Anstieg der c-AMP-Konzentration im Liquor auf. Ähnliche Ergebnisse ließen sich auch bei Patienten mit Synkopen und bei Patienten mit passageren Hypoxidosen feststellen. In den Fällen mit einer passageren Hypoxidose war die Konzentrationserhöhung

des c-AMP im Liquor jedoch geringer ausgeprägt als bei den Patienten mit ausgeprägteren Ichämieformen.

Pandey und Davis (17) berichten über eine Reihe weiterer Untersuchungen über das Verhalten von c-AMP im Urin, Liquor und Plasma. Die Ergebnisse ähnelten dabei den bereits genannten Ergebnissen der von uns angeführten Arbeiten.

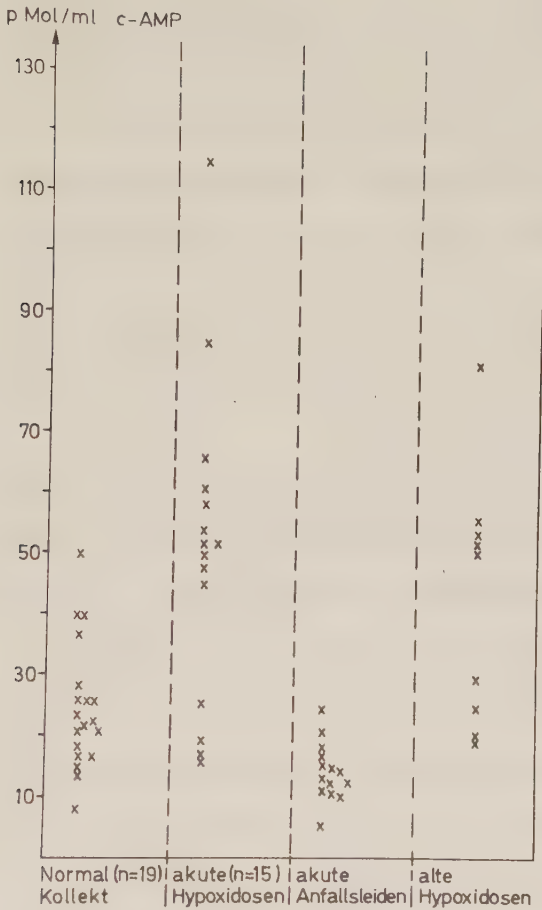
5.1 Diskussion der biochemischen Ergebnisse

5.1.1 Gegenüberstellung der Ausgangswerte

Im folgenden werden die im Plasma gemessenen c-AMP-Ausgangswerte der Patienten mit zerebralen Anfallsleiden und der Kranken mit zerebralen Hypoxidosen mit dem Normalkollektiv verglichen.

Die Ausgangswerte sind in Abb. 13 graphisch dargestellt.

Abbildung 13:



Aus Abbildung 13 ist die Gegenüberstellung der Ausgangswerte für die verschiedenen Kollektive ersichtlich.

Vergleich der Ausgangswerte der Kollektive

Hinsichtlich der Ausgangswerte wurden folgende Kollektive rechnerisch verglichen:

Normalkollektiv

Patienten mit zerebralen Anfallsleiden

Patienten mit akuten zerebralen Hypoxidosen

Patienten mit nicht mehr akuten zerebralen Hypoxidosen.

Es wurde hierbei eine Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis (H-Test) durchgeführt, wobei $p = \text{gleich } 0,001$ war.

Bei Patienten mit zerebralen Anfallsleiden errechnete sich bei den Ausgangswerten ein Median von $13,37 \text{ pMol/ml}$ Plasma. Das Quantil d_{17} betrug $10,8 \text{ pMol/ml}$, das Quantil d_{83} $18,5 \text{ pMol/ml}$. Zum Vergleich erfolgte bei neunzehn Normalpersonen eine c-AMP-Bestimmung im Plasma. Der Median der Ausgangswerte lag bei den Normalpersonen bei $22,6 \text{ pMol/ml}$, d_{17} bei $17,0 \text{ pMol/ml}$, d_{83} bei $28,3 \text{ pMol/ml}$. Beim statistischen Vergleich der Ausgangswerte von Normalpersonen und Patienten mit zerebralen Anfallsleiden ergab der H-Test, daß die c-AMP-Konzentrationen des Normalkollektivs signifikant höher waren als die gemessenen Werte bei den Patienten mit zerebralen Anfallsleiden. Die von Myllylä und Mitarbeiter (16) 1975 im Liquor

nachgewiesene Erhöhung der c-AMP-Konzentration ließ sich bei Messungen im Serum nicht nachvollziehen.

Weiterhin wurde geprüft, ob sich die c-AMP-Plasmawerte des Normalkollektivs gegenüber den c-AMP-Plasmakonzentrationen bei Patienten mit akuten zerebralen Hypoxidosen unterscheiden. Auch hier wurden die Ausgangswerte dieser Kranken den Plasmakonzentrationen des Normalkollektivs gegenübergestellt. Der Median lag mit 52,06 pMol/ml ($d_{17} = 19,42$ pMol/ml - $d_{83} = 65,89$ pMol/ml) bei den Patienten mit akuten zerebralen Hypoxidosen signifikant höher als der des Normalkollektivs. Dieses Ergebnis bestätigt die Befunde von Welch (24), der 1975 ebenfalls bei Patienten mit akuten zerebralen Hypoxidosen eine Erhöhung der c-AMP-Plasmakonzentration gegenüber Normalwerten beobachtet hatte. Diese Übereinstimmung der Ergebnisse trifft jedoch nur bei den Ausgangswerten zu. Bei den Patienten mit nicht mehr akuten zerebralen Hypoxidosen errechnete sich ein Median von 33,8 pMol/ml ($d_{17} = 16,5$ pMol/ml, $d_{83} = 50,2$ pMol/ml. Verglichen mit dem Median des Normalkollektivs lag dieser ebenfalls signifikant höher.

5.1.2 Diskussion der Verlaufsbeobachtungen

Bei Patienten mit zerebralen Anfallsleiden

zeigte die Verlaufsbeobachtung des Gesamtkollektivs einen anfangs erniedrigten Mittelwert der c-AMP-Plasmakonzentration. Dieser Anfangswert änderte sich in dem Untersuchungszeitraum von fünf Tagen nicht signifikant. Zur Verdeutlichung dieses Befundes sei nochmals auf die in Abb. 10 und 11 dargestellten Kurven der Meßwerte hingewiesen.

Während Myllylä und Mitarbeiter (16) 1975 im Liquor von Patienten mit zerebralen Anfallsleiden nach einem Anfall einen signifikanten Anstieg des c-AMP-Spiegels feststellten, der sich in den folgenden Tagen wieder zurückbildete, konnten diese Ergebnisse bei Messungen im Plasma nicht nachvollzogen werden. Bei Würdigung der Einzelverläufe ließ sich bei acht Fällen (Nr. 2, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13) ein Abfall der c-AMP-Plasmakonzentration gegen den Ausgangswert beobachten. Sieben andere Patienten wiesen hingegen (Nr. 1, 3, 4, 7, 8, 14, 15) einen Anstieg gegenüber der ersten Messung auf.

Die c-AMP-Plasmakonzentrationen von Patienten mit zerebralen Hypoxidosen im akuten Stadium ließen, wie schon in 5.5.1 erläutert, bei der ersten Messung einen Anstieg gegenüber den Vergleichswerten des Normalkollektivs erkennen, wie dies auch von Pinessi und Mitarbeiter (18) 1981 beobachtet wurde. Eine signifikante Änderung des c-AMP-Spiegels in den folgenden Tagen konnte jedoch rechnerisch bei einer Gesamtbetrachtung dieses Kollektivs nicht nachgewiesen werden. Bei einer Einzelbetrachtung der Konzentrationsänderungen des c-AMP zeigte sich, daß die c-AMP-Plasmakonzentrationen von sechs Patienten (Nr. 16, 17, 18, 19, 24 und 28) in den dreizehn Tagen nach dem akuten Ereignis gegen den ersten Meßwert deutlich abgefallen sind. In zwei Fällen trat eine Normalisierung der c-AMP-Plasmakonzentration auf (Nr. 18 und Nr. 28). Die Meßwerte dieser sechs Patienten entsprachen somit den Ergebnissen von K.M.A. Welch (24). Bei sieben Personen (Nr. 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27) war jedoch kein gleichsinniges Verhalten der c-AMP-Plasmakonzentration nach einer akuten zerebralen Hypoxidose festzustellen. So pendelten die gemessenen Konzentrationen hier um den Ausgangswert, wobei sie bei vier Patienten (Nr. 20, 21, 25 und 26) im Normbereich lagen. Bei den Fällen 29 und 30

wurden hingegen erhebliche Plasmakonzentrations-schwankungen des c-AMP gemessen. Fehler bei der Analyse oder dem Transport der Proben sind hier möglicherweise als Ursache dieser Meßergebnisse zu diskutieren. Die Befunde der zweiten Gruppe entsprachen nicht den Ergebnissen von Welch (24) oder Pinessi (18).

Auch bei Patienten mit länger zurückliegenden zerebralen Hypoxidosen konnte bei der Gesamtbe-trachtung des Kollektivs keine belangvolle Verän-derung der c-AMP-Konzentration im Vergleich zur ersten Messung ermittelt werden.

Bei der Betrachtung der einzelnen Verläufe lies-sen sich wiederum drei Gruppierungen mit jeweils gleichsinnigem Verhalten erkennen. Bei vier Pro-banden (Nr. 31, 32, 35, 39) blieb die Konzentration des c-AMP gleich, wobei sie bei zwei dieser Patien-ten (Nr. 31, 32) im Normalbereich lag. Bei zwei weiteren Patienten (Nr. 34, 36) fiel die c-AMP-Konzentration im Vergleich zum Wert der ersten Messung ab. In den Fällen Nr. 33, 37 und 38 war dagegen ein Anstieg der c-AMP-Plasmakonzentration zu erkennen.

5.2

Diskussion der neurologischen und psychischen Befunde zu Beginn und am Ende des Untersuchungszeitraumes (Vergleich mit der c-AMP-Konzentrationsänderung im gleichen Zeitraum).

Die psychopathometrischen Testungen wurden nur bei den Patienten mit zerebralen Anfallsleiden und den Kranken mit akuten zerebralen Hypoxidosen durchgeführt. Die Angaben über den psychischen Befund der Patienten mit länger zurückliegenden zerebralen Hypoxidosen und die neurologische Symptomatik aller drei untersuchten Kollektive entnahmen wir den Krankenblattunterlagen.

Wir prüften nun, ob die Veränderungen der biochemischen Meßwerte mit der Veränderung der neurologischen und psychischen Symptomatik zu korrelieren sind.

Zur besseren Übersicht sind die Parameter und deren Veränderungen nochmals in den Tabellen 10 und 11 aufgeführt.

Tabelle 10: Patienten mit zerebralen Anfallsleiden

	c-AMP- Plasmaspiegel	neurologische Symptome	psychischer Befund
Rückbildung der Störungen bzw. Abfall der c-AMP-Plasma- werte	Nr. 2, 5, 9 11, 12, 13		Nr. 1, 3, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 15
keine Veränderung	Nr. 4, 6, 7, 8, 14, 15	Neurol. Befund zu Beginn und am Ende des Untersuchungs- zeitraumes unauffällig	Nr. 2, 4, 9, 13, 14, unauffällig Nr. 5 und Nr. 10 eine leichte Funk- tionspsychose nachweisbar
Verschlech- terung des Be- fundes bzw. Anstieg des c-AMP-Plasma- wertes	Nr. 1, 3, 10		

Bei Patienten mit zerebralen Anfallsleiden war der neurologische Befund zu Beginn und am Ende des Untersuchungszeitraumes unauffällig. Weitere Anfälle waren nach Beobachtungsbeginn nicht mehr aufgetreten. Bei der Betrachtung der psychischen Symptomatik zu Beginn des Beobachtungszeitraumes waren drei Patienten (Nr. 6, 7 und 12) anfangs bewußtseinsgetrübt, ein Patient (Nr. 1) befand sich in einem schweren Durchgangs-Syndrom. Sechs Fälle (Nr. 3, 5, 8, 10, 11, 15) wiesen ein leichtes bis mittelschweres Durchgangs-Syndrom auf.

Die restlichen fünf Patienten dieses Kollektivs (Nr. 2, 4, 9, 13, 14) boten keine Funktionspsychose, wobei bei Nr. 2 und Nr. 13 nur der klinische Eindruck verwertet wurde, da der Test nicht möglich war.

Bei der psychopathometrischen Testung der Patienten am Ende des Beobachtungszeitraumes hatte sich der psychische Befund bei acht Patienten (Nr. 1, 3, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 15) gebessert. Sechs Kranke (Nr. 1, 3, 5, 6, 8, 12) wiesen noch eine leichte Funktionspsychose auf. In einem Fall (Nr. 7) bestand zu diesem Zeitpunkt noch ein mittelschweres Durchgangs-Syndrom, in einem anderen Fall (Nr. 11) hatte sich die Funktionspsychose zurückgebildet.

Bei den restlichen Kranken war keine Änderung des psychischen Befundes aufgetreten. Fünf Patienten (Nr. 2, 4, 9, 13, 14) waren weiterhin psychisch unauffällig, zwei Patienten (Nr. 10 und 15) zeigten weiterhin eine leichte Funktionspsychose.

In den Fällen, bei denen sich die zu Anfang bestehende Funktionspsychose zurückgebildet hatte, ging diese Besserung der Symptomatik bei drei Patienten (Nr. 5, 11, 12) mit einem Absinken der c-AMP-Plasmakonzentration einher.

Bei zwei Kranken (Nr. 1 und 3) beobachteten wir einen Anstieg des Plasma-c-AMP. Bei drei Fällen (Nr. 6, 7, 8) war ein Pendeln der c-AMP-Plasmakonzentration um den Ausgangswert erkennbar.

Bei einem Patienten (Nr. 15) ging die Besserung der Funktionspsychose mit einem annähernd unveränderten c-AMP-Plasmawert parallel, bei einem (Nr. 10) mit einem c-AMP-Anstieg. Der c-AMP-Plasmaspiegel der untersuchten Kranken, die psychisch unauffällig waren, fiel in drei Fällen (Nr. 2, 9, 13) ab und blieb in zwei Fällen (Nr. 4 und 14) auf dem Anfangsniveau, wobei die Patienten Nr. 2 und Nr. 13 nicht getestet wurden, klinisch aber unauffällig waren.

Zur Veranschaulichung der Ergebnisse bei den Patienten mit einer akuten zerebralen Hypoxidose sei nochmals auf Tabelle 11 hingewiesen, in der die beobachteten Schwankungen der c-AMP-Konzentrationen und die Veränderungen des neuropsychiatrischen Befundes dargestellt sind.

Der Versuch einer Korrelation der Veränderungen des c-AMP im Plasma mit den neuropsychiatrischen Befunden wurde bei diesem Kollektiv dadurch erschwert, daß in sechs Fällen (Nr. 17, 22, 21, 25, 26, 28) eine psychopathometrische Untersuchung mit dem Syndromtest nicht möglich war. Als Ursache lag bei zwei Patienten (Nr. 21 und 22) eine Aphasie vor. Eine Patientin (17) befand sich in einem komatösen Zustand und konnte daher psychopathometrisch nicht getestet werden. Bei drei Patienten (Nr. 25, 26, 28) bestanden Verständigungsschwierigkeiten (Ausländer). Unter den Patienten, die mit dem Syndromtest getestet wurden, wiesen drei Kranke (Nr. 16, 18, 19) die Symptomatik eines leichten Durchgangs-Syndroms auf. Drei Patienten (Nr. 20, 23, 24) befanden sich in einem mittelschweren, drei (Nr. 27, 29, 30) sogar in einem schweren Durchgangs-Syndrom. In sechs der neun psychopathometrisch erfaßten Kranken nahm die Funktionspsychose zum Ende des Beobachtungsintervalls ab.

Tabelle 11: Patienten mit einer akuten zerebralen Hypoxidose

	c-AMP- Plasmaspiegel	neurologische Symptome	psychischer Befund
Rückbildung der Störungen bzw. Abfall der c-AMP-Plas- makonzentration	Nr. 16, 17, 18, 19, 24, 28	Nr. 20, 26, 27, 28, 29, 30	Nr. 16, 18, 20, 23, 24 29, 30
keine Ver- änderung	Nr. 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27	Nr. 19, 20, 23, 17, 21, 22, 24, 25	Nr. 27, 19
Verschlechte- rung des Befundes bzw. Anstieg der c-AMP-Plasma- konzentration	Bei den Patienten Nr. 29 und Nr. 30 konnten die gemes- senen Werte nicht verwendet werden.		

So bestand zu diesem Zeitpunkt in drei Fällen (Nr. 16, 17, 19) keine Funktionspsychose mehr, bei zwei Patienten (Nr. 23 und 24) nur noch ein leichtes Durchgangs-Syndrom und bei zwei Personen (Nr. 29 und 30) ein mittelschweres Durchgangs-Syndrom.

In einem Fall (Nr. 20) war nur eine ganz geringe Besserung der Funktionspsychose eingetreten, und einmal (Nr. 27) war der psychische Befund unverändert.

Der Versuch, bei diesen Patienten die psychischen Befunde vor und nach der biochemischen Untersuchung mit den Veränderungen der neurologischen Symptomatik zu korrelieren, erbrachte folgende Ergebnisse:

Nur in vier der acht Fälle, bei denen sich die Funktionspsychose gebessert hatte, war auch eine Rückbildung der neurologischen Störungen zu erkennen. Bei den restlichen vier Patienten (Nr. 19, 20, 23, 24) blieb der neurologische Befund unverändert. Bei den Fällen, bei denen die Durchführung des Syndromtestes nicht erfolgte, besserten sich die neurologischen Störungen bei zwei Patienten Nr. 26 und 28, während bei vier Patienten (Nr. 17, 21, 22, 25) keine Veränderung des neurologischen Befundes zu beobachten war.

Ein Vergleich der Veränderungen der neurologischen und psychischen Störungen mit den Schwankungen des

c-AMP-Spiegels im Plasma zeigt bei sechs Kranken (Nr. 16, 17, 18, 19, 24, 28) ein Absinken der c-AMP-Plasmakonzentration. Dieser c-AMP-Abfall geht in drei Fällen (Nr. 16, 18, 28) mit einer Rückbildung der neurologischen und psychischen Störungen einher, bei einem Patienten (Nr. 24) einer Abnahme der Funktionspsychose parallel und bei Nr. 19 mit einem Gleichbleiben des psychischen Befundes, wobei diese beiden Personen neurologisch unauffällig waren.

Lediglich in einem Fall (Nr. 17) blieb der neuropsychiatrische Status unverändert, wobei klinisch eine Bewußtseinstörung bestand.

Zwei Probanden (Nr. 29 und 30), die wegen der genannten möglichen Analysenfehler nicht bewertet werden konnten, zeigten ebenfalls eine Besserung der Symptomatik, bei sieben der untersuchten Personen blieb die c-AMP-Konzentration im Plasma während des Untersuchungszeitraumes konstant. Bei zwei Patienten (Nr. 20 und 26) besserte sich dabei die neuropsychiatrische Symptomatik nur geringfügig, in einem Fall (Nr. 23) bildete sich die Funktionspsychose zurück, neurologisch war dieser Patient unauffällig.

In vier Fällen (Nr. 21, 22, 25, 27) änderten sich weder der neurologische Befund noch die Funktionspsychose.

Die Werte der sieben Patienten, bei denen ein c-AMP-Abfall im Plasma mit einer Besserung der Symptomatik verbunden war, bestätigen partiell die Ergebnisse von K.M.A. Welch (24).

Der Autor berichtete, daß ein Abfall der c-AMP-Konzentration von einer Besserung der Symptomatik begleitet wurde.

Die Patienten mit länger zurückliegenden Hypoxidosen ließen ein unterschiedliches Verhalten zwischen der c-AMP-Konzentration im Plasma und der Änderung der neurologischen Symptomatik erkennen. Bei vier Kranken (Nr. 31, 32, 35, 39) änderte sich der c-AMP-Spiegel während des Beobachtungszeitraumes nicht wesentlich, bei drei dieser Kranken (Nr. 32, 35, 39) blieb auch die neuropsychiatrische Symptomatik unverändert, während sich bei einem Patient (Nr. 31) die Funktionspsychose von einem schweren Durchgangssyndrom zu einem mittelschweren Durchgangs-Syndrom zurückbildete, der neurologische Befund hingegen unverändert blieb.

In zwei Fällen (Nr. 34 und 36) nahm die c-AMP-Plasmakonzentration ab. Diese Abnahme war mit einer Rückbildung der neuropsychiatrischen Störungen verbunden. Der c-AMP-Plasmaspiegel von drei Patienten (Nr. 33, 37, 38) stieg im beobachteten Zeitraum weiter an, wobei der Anstieg in jedem der drei Fälle mit einem anderen Verhalten des neuropsychiatrischen Befundes einherging. So bildete sich in einem Fall (Nr. 37) die Funktionspsychose zurück, in einem Fall (Nr. 38) verschlechterte sich der am Anfang bestehende neuropsychiatrische Befund, während bei einem weiteren Kranken (Nr. 33) der neuropsychiatrische Befund unverändert blieb.

6. Zusammenfassung

c-AMP fungiert als Überträger der meisten Hormonwirkungen und nimmt als "2. Überträgersubstanz" im menschlichen Stoffwechsel eine zentrale Stellung ein. Bei einem Hirninfarkt tritt im ischämischen Hirngewebe ebenso wie im Liquor ein Anstieg von c-AMP auf. Auch nach zerebralen Krampfanfällen wurde ein c-AMP-Anstieg im Liquor festgestellt. In der vorliegenden Untersuchung wurde das Verhalten von c-AMP im Serum bei Patienten mit akuten und länger zurückliegenden Gefäßprozessen sowie Kranken mit zerebralen Anfallsleiden und verschiedenen andersartigen neuropsychiatrischen Erkrankungen untersucht.

Es handelte sich ausschließlich um stationäre Patienten der Neurologischen Universitätsklinik Erlangen. Der Untersuchungszeitraum bei Patienten mit zerebralen Krampfanfällen betrug eine Woche, Patienten mit zerebralen Gefäßprozessen wurden über 14 Tage untersucht. In allen Fällen erfolgten zu Beginn und gegen Ende der biochemischen Messungen neuropsychiatrische Untersuchungen, wobei zur Quantifizierung organisch begründbarer Psychosen der Syndrom-Test Verwendung fand. Die c-AMP-Bestimmung erfolgte durch die radiochemische Methode der kompetitiven Proteinbindung.

Die c-AMP-Werte des Vergleichskollektives (N = 19) im Serum betrugen 8,4 - 40,2 pMol/ml, der Mittelwert lag bei 23,88 pMol/ml.

Der statistische Vergleich der c-AMP-Ausgangswerte der Vergleichspersonen und der Patienten mit zerebralen Anfällen (N = 15) mittels einer Rangvarianzanalyse ergab, daß die Serumwerte der Anfallspatienten signifikant niedriger waren. Verlaufsuntersuchungen am 1., 4. und 7. Tag nach einem Anfall zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Kranke mit frischen zerebralen Hypoxidosen wiesen signifikant höhere Ausgangswerte als das Normalkollektiv auf. Auch die c-AMP-Konzentrationen von Patienten mit länger zurückliegenden zerebralen Hypoxidosen lagen signifikant über denen des Vergleichskollektivs. Allerdings ließ sich keine signifikante Änderung dieser Werte während des Untersuchungszeitraumes von 2 Wochen feststellen.

Beziehungen zwischen den neuropsychiatrischen Befunden zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten und den c-AMP-Konzentrationen im Plasma ließen sich nur in Einzelfällen nachweisen.

Die Bestimmung der c-AMP-Werte im Liquor bei dem Vergleichskollektiv ergab große Schwankungen mit Werten zwischen 7,8 und etwa 180 pMol/ml.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen, daß die Bestimmung von c-AMP im Serum bei Patienten mit akuten oder länger zurückliegenden Gefäßprozessen im allgemeinen keine zusätzlichen Informationen liefert. Insbesondere ließ sich kein Zusammenhang zwischen einem akuten Gefäßprozeß und erhöhten c-AMP-Werten im Serum erkennen. Eine Beziehung zur Änderung des neuropsychiatrischen Befundes innerhalb des Untersuchungszeitraumes von 14 Tagen wurde ebenfalls nicht deutlich, die Beurteilung war hier durch die geringe Fallzahl erschwert. Bei Patienten mit zerebralen Krampfanfällen waren zwar die c-AMP-Ausgangswerte nach einem Anfall gegenüber dem Vergleichskollektiv signifikant erniedrigt, doch kam es während des Untersuchungszeitraumes von 7 Tagen zu keiner signifikanten Änderung.

Die routinemäßige Bestimmung von c-AMP im Serum bei Patienten mit Gefäßprozessen oder zerebralen Krampfanfällen bringt nach unseren Untersuchungsergebnissen keine weiteren Informationen.

Da die c-AMP-Bestimmungen im Liquor erhebliche Schwankungen aufwiesen, ist von einer einmaligen Bestimmung ebenfalls keine belangvolle Aussagekraft zu erwarten. Wiederholte Liquorentnahmen ausschließlich zur Bestimmung von c-AMP sind dem Patienten nicht zuzumuten.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S
=====

1. Cramer H. u. al:
Adenosin-3²5⁴-Monophosphat in cerebrospinal Fluid
Arch. Neurol./Vol. 29 : 197 - 199, Sept. 1973
2. Cramer H., Clarenbach P.A., Wencel D.C.:
Cyclic AMP in cerebrospinal Fluid of Rats.
Effects of electroconvulsive shock.
Eur. Neurol., 17 : 83 - 86, 1978
3. Erzigkeit H.:
Manual zum Syndrom-Kurztest A - E
Vless, Vaterstetten 1978
4. Erzigkeit H.:
Manual zum Syndrom-Kurztest A - E
Vless, Vaterstetten 1977
5. Erzigkeit H.:
Durchgangs-Syndrom und Funktionspsychose
Psycho 4, 460 - 463, 1978
6. Erzigkeit H.:
Das Durchgangs-Syndrom im Kurztest
Ärztliche Praxis, XXX Jahrgang, Nr. 15, 429-430
7. Förster H.:
Zyklisches Adenosin-Monophosphat
Dtsch. Med. Wschr. 96, 251 - 255, 1971

8. Gilman A.G.:
A Protein Binding Assay for Adenosin-3'-5'-Cyclic-Monophosphat
Proceedings of the National Academy of Sciences
Vol. 67, Nr. 1, 305 - 312, September 1970
9. Heikinen E.R., Myllylä V.V., Vapaatalo H.:
Urinary Excretion and Cerebrospinal Fluid
Concentration of Cyclic Adenosin-3'-5'-Mono-phosphate in Various Neurological Diseases
Europ. Neurol. 11 : 270 - 280, 1974
10. Heikinen E.R., Myllylä, Hokkanen E., Vapaatalo H.:
Cerebrospinal Fluid Concentrations of Cyclic
AMP in cerebrovasculare Disease.
Europ. Neurol. 14 : 129 - 137, 1976
11. Lehrl, S.:
Mehrfachwortschatz - Intelligenztest MWT - B
Messungen und Meßverfahren in der Psychopathologie
(Vless-Verlag), 1978
12. Lehrl, S.:
Psychopathometrische Verfahren bei der Prüfung
von Psychopharmaka
Int. Pharmacopsychiatr. 12 : 25 - 37, 1977
13. Müller-Oerlinghausen:
Die Bedeutung von zyklischem AMP für die

Funktion des peripheren und zentralen
Nervensystems

Fortschr. Neurol. Psychiat. 41, 509 - 526, 1973

14. Myllylä V.V., Vapaatalo H., Hokkanen E.:
Cerebrospinal Fluid Concentrations of Cyclic
Adenosine-3'-5'-Monophosphate and Pneumoence-
phalographie.
Europ. Neurol. 12 : 28 - 32, 1974
15. Myllylä V.V.:
Effects of Convulsious and Anticonvulsiv Drugs
on Cerebrospinal Fluid Cyclic AMP in Rabbits
Europ. Neurol. 14 : 97 - 107, 1976
16. Myllylä V.V., Heikinen E.R., Vapaatalo H.:
Cyclic AMP Concentrations and Enzyme Activities
of Cerebrospinal Fluid in Patients with Epilepsy
or Central Nervous System Damage
Europ. Neurol. 13 : 123 - 130, 1975
17. Pandey G.N., Davis J.M.:
Cyclic AMP and Adenylate Cylase in Psychiatric
Illness
G.C. Palmer (ed.) Neuropharmacology of Cyclic
Nucleoticles
Urban u. Schwarzenberg, Baltimore - Munich
S. 112 - 151, 1979

18. Pinessi L., Portallone P., Benna P.:
Plasma Cyclic AMP levels in cerebral ischiaemia
Turin, Italy
19. Robinson G.A.:
Cyclic AMP in affective Disorders
The Lancet, Nov. 14, 1028 - 1029, 1970
20. Schneider W., Jutzler G.A.:
Klin. Bedeutung der Bestimmung von zykl.
Adenosin-3'-5'-Monophosphat bei chron.
Niereninsuff.
Med. Welt 25, Heft 29/30, 1236 - 1240, 1974
21. Schwarzmaier I.D.:
Zyklisches AMP, Seine Bedeutung für die kl.
Medizin.
Wien, med. Wschr. Subridia 125, 21, 1975
22. Skolnick, I.W. Daly:
Regulations of c-AMP Formation in Brain Tissue
by putative Neurotransmitters
cap 17, S. 281 - 315
23. Sulser F., Ventulani J.:
Psychotropic Drugs and Cyclic AMP in the Central
Nervous System (with Particular Reference to
Striatal and Mesolimbic structure)
cap 19, S. 337 - 365

24. Welch K.M.A., Meyer J.S.:
Evidence for Disordered Cyclic AMP Metabolism in
Patients with Cerebral Infarction
Europ. Neurol. 13 : 144 - 154, 1975
25. Wieck H.H.:
Neurologie und Psychiatrie in der Praxis.
Schattauer Verlag, Stuttgart 1974
26. Wieck H.H.:
Lehrbuch der Psychiatrie
Schattauer Verlag, Stuttgart 1977
27. Wieck H.H.:
Zur Anwendung von psychopathometr. Kurztests
im klinischen Bereich.
Krankenhausarzt 51, 31 - 36, 1978
28. Ziegler A., Seifert K., Marek H.:
Das extrazelluläre zykl. AMP und seine Bedeutung für die kl. klin. Medizin.
Das Deutsche Gesundheitswesen, Heft 7,
289 - 295, 1976
29. Zola P., Horowitz und Mitarbeiter:
Cyclic AMP and Anxiety in Psychosomatics
Vol. XIII Number 2 : 85 - 91, 1972

Danksagung

Herrn Prof. Dr. K. F. Druschky fühle ich mich zutiefst verpflichtet für die Überlassung des Themas zu dieser Arbeit.

Ich möchte nicht versäumen, Herrn Prof. Dr. H. Valentin herzlichst für die Erlaubnis, die notwendigen Laboruntersuchungen an seinem Institut durchzuführen, zu danken.

Besten Dank auch Herrn Dipl.-Chem. Karl-Heinz Schaller für die großzügige Hilfe bei biochemischen Fragen sowie Herrn Dipl.-Phys. Dieter Welte für die Unterstützung bei statistischen Problemen.

LEBENS L A U F

Ich, Roman Jasinski, wurde am 10.11.1952 in Landeshut in Schlesien geboren.

1957 siedelte ich mit meinen Elter, Kasimir und Gisela Jasinski, aus Schlesien aus. Seither wohne ich in Bamberg. Hier besuchte ich 5 Klassen Grundschule und legte dann im Jahr 1973 mein Abitur am Kaiser-Heinrich-Gymnasium ab. Vom Herbst 1973 bis Herbst 1979 studierte ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen Medizin. Dort legte ich auch mein Staatsexamen ab. Von Dezember 1979 bis April 1981 war ich als Assistenzarzt in der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Scheßlitz, Landkreis Bamberg, beschäftigt.

Im Mai 1981 wechselte ich in die Chirurgischen Kliniken der Stadt Bamberg, bei denen ich zur Zeit als Assistenzarzt der Chirurgie beschäftigt bin.

Roman Jasinski

